

THESIS

MUNICH

1968

DAS CONN - SYNDROM

Auswertung der Angaben
aus der Weltliteratur 1954-1963
(teilweise bis 1966)

SEPP SEYFERT

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

1890



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153307_0057

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. med. H. Schwiegl

Das Conn-Syndrom.

Auswertung der Angaben aus der Weltliteratur 1954-1963
(teilweise bis 1966).

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sepp Seyfert

aus

München

München 1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Schwiegk

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof. Dr. med. F. Holle

Tag der mündlichen Prüfung: 9. April 1968

Disposition

- A. Einleitung und Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit.
- B. Begriffliche Gliederung des Conn-Syndroms und Abgrenzung gegen andere Erkrankungen mit gesteigerter Aldosteronsekretion.
- C. Definition.
- D. Häufigkeit.
- E. Alters- und Geschlechtsverteilung.
- F. Pathologische Anatomie.
 - F.1. Seitenverteilung der Adenome.
 - F.2. Adenomgewichte.
 - F.3. Adenomgröße.
 - F.4. Histologie der Adenome.
 - F.5. Histologie der Restriinden.
 - F.6. NNR-Histologie bei induziertem pA.
 - F.7. NNR-Carcinome.
 - F.8. Histologie von Nierenbiopsien.
- G. Klinisches Bild.
 - G.1. Gegenüberstellung von normokaliämischem pA und Vollbild des pA.
 - G.2. Anamnestische Symptome.
 - G.3. Klinische Befunde.
 - G.4. Laborbefunde.
 - G.4.I. Blutanalysen.
 - G.4.I.a. Serum-Natrium-Werte
 - G.4.I.b. Serum-Kalium-Werte
 - G.4.I.c. Serum-Chlorid-Werte
 - G.4.I.d. Serum-Bicarbonat-Werte
 - G.4.I.e. Serum-Magnesium-Werte
 - G.4.I.f. Aldosteronsekretion

- G. 4. I g. Plasma-Renin-Konzentration
- G. 4. II. Urinanalysen
- G. 4. II. a. Aldosteron
- G. 4. II. b. 17-Keto-Steroide
- G. 4. II. c. 17-Hydroxy-Steroide
- G. 4. II. d. Elektrolyte
- G. 4. II. e. Konzentrationsfähigkeit
- G. 4. II. f. pH-Wert des Urins.
- G. 4. II. g. Clearances
- G. 4. II. h. Phenolrot-Ausscheidung
- G. 4. II. i. Übrige Messungen
- G. 4. III. Analyse weiterer Körpersubstanzen
- G. 4. III. a. Schweißelektrolyte
- G. 4. III. b. Speichелеlektrolyte
- G. 4. III. c. Austauschbares Körper-Natrium und -Kalium
- G. 4. III. d. Elektrolytgehalt von Muskelgewebe
- G. 4. III. e. Magensaft
- G. 4. IV. Glucosebelastungstest
- G. 4. V. Ekg
- G. 4. VI. Röntgenkontrolle

H. Diagnose.

I. Pathophysiologie.

- I. 1. Aldosteronmetabolismus
- I. 2. Natriummetabolismus
- I. 3. Ödeme
- I. 4. Kaliummetabolismus
- I. 5. Konsequenzen des Kaliumverlustes
 - I. 5. I. Muskelschwäche und Lähmungen
 - I. 5. II. Kaliopenische Nephropathie
 - I. 5. III. Störungen im Säure-Basen-Haushalt
 - I. 5. IV. Verminderte Kohlehydrattoleranz
- I. 6. Steigerung der zentralen Erregbarkeit

- I. 7. Magnesiummetabolismus
- I. 8. Hochdruck
- I. 9. Unterschiede zwischen pA und sekundärem Aldosteronismus hypotischer Erkrankungen

K. Differentialdiagnose

- K. 1. Induzierter primärer Aldosteronismus
 - K. 1. I. Kongenitaler Aldosteronismus
 - K. 1. II. Erwachsene mit induziertem pA
- K. 2. Essentielle Hypertonie
- K. 3. Maligne Hypertonie
- K. 4. Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose
- K. 5. Hypertoniker, die mit Thiaziden behandelt werden
- K. 6. Primär renale Kalium-Verluste
- K. 7. Salzverlust-Nephritis
- K. 8. Mischendokrinopathien
 - K. 8. I. Patienten mit NNR-Carcinom
 - K. 8. II. Cushing-Syndrom
 - K. 8. III. Mischbilder mit weiteren Endokrinopathien
 - K. 8. IV. Patient von Kennedy und Mitarbeitern
- K. 9. Extraadrenale Aldosteronproduktion
- K. 10. Pseudo-Conn-Syndrom
- K. 11. Pseudoaldosteronismus von Liddle

L. Therapie.

- L. 1. Operative Therapie
 - L. 1. I. Conn-Patienten mit Adenomen
 - L. 1. II. Conn-Patienten mit Hyperplasie
 - L. 1. III. Conn-Patienten mit normalen NNR
- L. 2. Diätetische und medikamentöse Maßnahmen
- L. 3. Einzelne Medikamente
 - L. 3. I. Aldosteron-Antagonist Spirolactone
 - L. 3. II. Aldosteron-Antagonist Progesteron
 - L. 3. III. Triamteren und Amilorid

L.3.IV. Antihypertonica

L.4. Operationsvorbereitung

L.5. Steroidsubstitution

M. Prognose

M.1. Patienten mit Adenomen

M.2. Patienten mit hyperplastischer oder normaler NNR

M.3. Frauen mit möglicher hormoneller Umstellung

M.4. Operationsmißerfolge

N. Todesfälle

N.1. Patienten mit autonomem pA

N.2. Patienten mit induziertem pA

O. Zusammenfassung

A. Einleitung und Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit.

Unter den Hyperfunktionszuständen der NNR lassen sich folgende Krankheitsbilder gut gegeneinander abgrenzen: Das Cushing-Syndrom mit seinem Hypercortisolismus, das AGS mit dem Hyperandrogenismus, die sog. feminisierenden Syndrome mit ihrem Hyperöstrogenismus und das Conn-Syndrom mit seinem Hyperaldosteronismus bzw. Hypermineralocorticoidismus.

Der Hyperaldosteronismus wurde als Krankheitseinheit erst 1954 von Conn (Conn 1955/1) erkannt, nachdem es zwei Jahre zuvor der Arbeitsgruppe von Simpson und Tait (Simpson und Tait 1952) gelungen war, das Aldosteron biologisch nachzuweisen und chromatographisch zu isolieren. Conn hatte bei einer 34-jährigen Patientin als Ursache ihrer Beschwerden eine gesteigerte Aldosteronsekretion durch ein Adenom der NNR erkannt. Die Entfernung des Adenoms hatte zur Heilung geführt.

In den seither vergangen Jahren hat sich gezeigt, daß dieses Krankheitsbild nicht so selten ist, wie das noch einige Zeit nach der Entdeckung angenommen worden war. Eine differentialdiagnostische Abgrenzung gegen andere Hochdruckformen wird heute somit unerlässlich, insbesondere als es sich beim Conn-Syndrom um eine durch Operation vielfach völlig heilbare Hochdruckerkrankung handelt und keine "Aspekt-Diagnose" möglich ist, wie z. B. beim Cushing-Syndrom oder beim AGS.

In der vorliegenden Arbeit soll daher versucht werden, die Häufigkeit der einzelnen Symptome und Befunde zusammenzustellen, wie sie in der Literatur für die einzelnen Fälle von gesichertem Conn-Syndrom angegeben worden sind. Die Kenntnis der sich hieraus ergebenden Symptomenkonstellation kann die differentialdiagnostische Abgrenzung erleichtern, z. B. gegen renale Erkrankungen mit Hochdruck und sekundärem Aldosteronismus.

B. Begriffliche Gliederung des Conn-Syndroms und Abgrenzung gegen andere Erkrankungen mit gesteigerter Aldosteronsekretion.

Conn hat das von ihm erkannte Krankheitsbild als "Primären Aldosteronismus" bezeichnet (Conn 1955/1). Damit sollte auf die primär in der NNR gelegene Störung hingewiesen werden und das Syndrom abgegrenzt werden gegen die Krankheitsbilder mit "sekundärem Aldosteronismus", deren Hypersekretionsreiz für Aldosteron in den pathogenetischen Bedingungen der betreffenden hydropischen Lebercirrhose, Herzinsuffizienz oder des nephrotischen Syndroms zu suchen ist.

Die Bezeichnung "Primärer Aldosteronismus" hat inzwischen jedoch Differenzierungen erfahren. Nach Conn soll dieser Begriff nur für das Syndrom gelten, das mit einem Adenom der NNR (singulär oder multipel, ein- oder beidseitig) verbunden ist. Neben der Patientengruppe dieser Ausprägung schälten sich zwei klinisch hiervon kaum abtrennbare Gruppen heraus, die von Conn unter den sekundären Aldosteronismus eingeordnet werden (Conn 1954). Es ist die Gruppe einiger Jugendlicher, deren NNR hyperplastisch oder normal war und die Conn als "Kongenitalen Aldosteronismus" zusammengefaßt hat und die Gruppe einiger Erwachsener, deren NNR ebenfalls hyperplastisch oder normal gefunden wurde.

Koczorek (1964) hat, anders als Conn, empfohlen, als Oberbegriff für das klinische Krankheitsbild die Bezeichnung "Conn-Syndrom" zu verwenden, synonym dazu "Primärer Aldosteronismus". Nach pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten, verbunden mit pathogenetischen Vorstellungen, soll dieser Begriff unterteilt werden in einen "Autonomen" und einen "Induzierten primären Aldosteronismus". Der Begriff autonomer primärer Aldosteronismus bliebe den Bildern mit Adenomen der NNR vorbehalten, während der Begriff induzierter primärer Aldosteronismus auf die Bilder mit hyperplastischer oder normaler NNR zuträfe und weiter zu unterteilen wäre in die Gruppe des "Kongenitalen induzierten primären Aldosteronismus" und die Gruppe der "Erwachsenen mit hyperplastischer oder normaler NNR"; die letzte Gruppe könnte folgerichtig als "Aquirierter induzierter primärer Aldosteronismus" bezeichnet werden.

C. Definition.

Der primäre Aldosteronismus (= pA) wird definiert als gut abgrenzbares klinisches Syndrom, dessen Zeichen als Folgeerscheinungen der gesteigerten adrenocortikalen Sekretion von Aldosteron zu werten sind, und das charakterisiert ist durch eine abnorm hohe Aldosteronausscheidung im Urin (wobei zeitweilige Schwankungen bis in den Normbereich auftreten können), bei normaler Urinausscheidung der 17-Ketosteroide und der 17-Hydroxysteroide. Ein arterieller Hochdruck ist dabei das Leitsymptom.

D. Häufigkeit.

Noch einige Jahre nach seiner Erstbeschreibung galt das Conn-Syndrom als Seltenheit. Die zunehmende Zahl von Veröffentlichungen über Conn-Patienten in den letzten Jahren (Abbildung 1) und neue Befunde Conns (Conn 1964, 1965, 1966) lassen jedoch eine weitaus größere Häufigkeit unter den Hypertoniepatienten als bisher vermuten.

Weaver und Salassa (1959) entnahmen einer Statistik über 5700 Hochdruckpatienten der Mayoklinik, daß wahrscheinlich nicht mehr als drei "weitentwickelte pA-Syndrome" mit schwerer Hypokaliämie pro 1000 Hypertoniker vorkommen.

1965 hat Conn (Conn 1965) erstmals pA-Patienten mit Normokaliämie beschrieben. Conn ist bei der Analyse der Anamnesen einiger pA-Patienten darauf gestoßen, daß die bei diesen Patienten vorliegende Hypokaliämie sich im Vergleich zum Hochdruck erst spät im Krankheitsverlauf eingestellt hat und demnach als Zeichen eines länger bestehenden pA zu betrachten sei; Normokaliämie wäre dann bezeichnend für das Frühstadium der Erkrankung. Die Richtigkeit dieser Annahme Conns würde dazu führen, daß in Zukunft auch Frühstadien der Erkrankung erkannt werden könnten. Über die Häufigkeit dieser oligo- bis monosymptomatischen Frühform läßt sich bisher noch nichts Sicheres sagen.

In einer Veröffentlichung 1965 schätzt Conn, daß 20 % aller essentiellen Hypertoniker an einem pA leiden. Conn verweist dazu auf einige Statistiken über essentielle Hypertoniker, von denen jedesmal etwa 20 % zusätzlich zur essentiellen Hypertonie Zeichen eines pA zeigen:

1. Bei einer pathologisch-anatomischen Studie zeigten 20 % der Hypertoniker singuläre NNR-Adenome, die von den Adenomen beim pA nicht zu unterscheiden waren (Shamma 1958, Sherwin 1964).
2. Eine pathologisch-histologische Studie von Russi (1945) über 9000 Autopsien zeigte Folgendes: NNR-Adenome, die bis zu 10 mm groß waren, konnten keiner endokrinen Krankheit zugeordnet werden; diese Adenome wiesen 2 % aller Frauen und 1,2 % aller Männer auf (beim pA liegt nach Conn ein Verhältnis von 2,5 : 1 von Frauen zu Männern vor). 81 % der Adenome waren einzeln, 19 % multipel (beim pA sind nach Conn 91 % einzeln und 9 % multipel). Die Seitenverteilung dieser Adenome war links zu rechts wie 5 : 3 (beim pA ist sie nach Conn wie 6 : 3). Von den Patienten, die ein solches Adenom aufwiesen, hatten 73 % einen Hypertonus, während unter allen 9000 Autopsien nur in 14 % ein Hypertonus vorlag. Von allen Patienten, die diese Adenome zeigten, hatten 16 % einen nachgewiesenen Diabetes mellitus, während von allen 9000 Autopsien nur in 3 % ein Diabetes mellitus bekannt war.
3. Bei einer Statistik über essentielle Hypertoniker zeigten 25 % eine Aldosteronüberproduktion (Garst 1960).
4. Unter Hypertonikern, bei denen keine Nierenarterienstenose zu demonstrieren war, zeigten 21 % subnormale Reninwerte (Brown 1964).
5. Von Hypertonikern, die mit Thiaziden behandelt worden waren, entwickelten 25 % eine deutliche Hypokaliämie (Conn 1965).

Über den Wert oder Unwert dieser neueren Ansicht Conns wird in wenigen

Jahren entschieden sein.

Die vorliegende Sammlung von pA. Patienten beschränkt sich auf solche, bei denen mehr Symptome des Syndroms vorhanden waren, als nur der Hypertonus.

E. Alters- und Geschlechtverteilung.

Schlüsselt man 201 Patienten nach ihrem Alter auf, so findet man 148 Patienten (= 74 %) in der Altersspanne vom 30. bis zum 49. Lebensjahr. Der jüngste Patient war ein 3 1/2-jähriges Mädchen, der älteste eine 79-jährige Frau (Abbildung 2).

Die Geschlechtsverteilung zeigt ein weites Überwiegen der weiblichen Patienten mit 140 Frauen (= 70 %) und 61 Männern (= 30 %). (Abbildung 2)

F. Pathologische Anatomie.

F.1. Seitenverteilung der Adenome:

Von 184 Patienten hatten 167 (= 91 %) ein einzelnes Adenom. Eine Seitenbevorzugung war bei den Frauen nicht zu erkennen, während bei den Männern die linke Seite etwas häufiger betroffen war.

Von 184 Patienten hatten 17, entsprechend rund 9 %, multiple Adenome, die wiederum bei 12 Patienten einseitig lokalisiert waren und bei 5 Patienten beidseitig (Tabelle 1).

Einzeladenome	Rechts	Links	Seite unbekannt
♀	48	47	22
♂	15	23	12
♀ + ♂	63	70	34

Multiple Adenome	Rechts	Links	Bilateral
♀	4	6	3
♂	1	1	2
♀ + ♂	5	7	5

Tabelle 1. Anzahl der Patienten mit pA bei den verschiedenen Möglichkeiten der Adenomlokalisation.

F.2. Adenomgewichte:

Ein Vergleich der Adenomgewichte von 86 Patienten ergab, daß 57 Adenome, entsprechend rund 66 %, nur bis zu 5,9 Gramm wogen (Abbildung 3).

F.3. Adenomgröße:

Ein Größenvergleich von 85 Adenomen zeigte, daß 70 Adenome, entsprechend rund 82 %, nur bis zu 2,9 cm im Durchmesser erreichten (Abbildung 4).

F.4. Histologie der Adenome:

Die Adenome beim pA sind makroskopisch und mikroskopisch von den sogenannten nicht-funktionierenden NNR-Adenomen nicht zu unterscheiden.

Sie haben meist eine bindegewebige Kapsel und wegen des hohen Lipidgehaltes des Zellplasmas eine orange bis goldgelbe Farbe. Bei wenigen Adenomen wurden Blutungen und Nekrosen gefunden.

Das mikroskopische Bild wurde von einigen Untersuchern mit den Zonen der

normalen NNR verglichen. Dabei ähnelte das Adenombild bei 40 Frauen in 24 Fällen der Zona fasciculata, in 12 Fällen der Zona glomerulosa und in 4 Fällen der Zona reticularis. Das Adenombild bei 13 Männern ähnelte in 5 Fällen der Zona fasciculata, in 6 Fällen der Zona glomerulosa und in 2 Fällen der Zona reticularis (Tabelle 2).

Adenom	= Z. fascic.	= Z. glomer.	= Z. retic.
♀	24	12	4
♂	5	6	2

Tabelle 2. Anzahl der Adenome, deren mikroskopische Bilder den Bildern der normalen NNR-Zonen ähnelten.

Es fällt auf, daß das histologische Bild des aldosteronproduzierenden Adenoms nicht einmal in der Hälfte der Fälle ähnlich dem der Zona glomerulosa beschaffen war, in der in der normalen NNR das Aldosteron produziert wird. Außerdem scheint die Zona fasciculata-ähnliche Struktur bei Frauen häufiger zu sein, während sie bei Männern etwa gleich häufig wie die Zona glomerulosa-ähnliche Struktur vorzukommen scheint.

F.5. Histologie der Restrinden:

Die histologische Untersuchung von Restrinden (aus Resektionen und Probenentnahmen) zeigte, daß von 50 adenomseitigen Restrinden 28 verändert waren und daß von 41 gegenseitigen Restrinden 15 verändert waren (Tabelle 3).

Restrinde	Adenomseite	Gegenseite
Unverändert	22	26
Verändert	28	15

Tabelle 3. Anzahl der veränderten und unveränderten Restrinden bei pA.

Unter den 43 veränderten Restrinden der Adenom- und Gegenseite stammten 28 von Frauen; sie zeigten überwiegend Atrophie. Die 15 veränderten Restrinden, die von Männern stammten, zeigten dagegen überwiegend Hypertrophie (Tabelle 4).

Veränderte Restrinde	Atrophiert	Hypertrophiert
♀	16	12
♂	4	11

Tabelle 4. Anzahl der atrophierten und hypertrophierten Restrinden bei Frauen und Männern.

Die einzelnen Zonen der Restrinden waren in folgender Verteilung unverändert, atrophiert oder hypertrophiert. (Tabelle 5; Bei Frauen; Tabelle 6; Bei Männern)

Restrinde	Unverändert	Atrophiert	Hypertrophiert
= Z. Fasc.	25	16	7
= Z. glom.	27	10	12
= Z. ret.	30	6	7

Tabelle 5. Anzahl der unveränderten, atrophierten und hypertrophierten Restrindenzonen bei Frauen.

In dieser Tabelle fällt auf, daß die Zonae fasciculatae und glomerulosae etwa gleich häufig verändert und unverändert sind, und, daß die Zona fasciculata mehr als doppelt so oft atrophiert wie hypertrophiert ist, während die Zonae

glomerulosae und reticulares etwa gleich häufig atrophiert und hypertrophiert sind.

Restrinde	Unverändert	Atrophiert	Hypertrophiert
= Z. fasc.	13	1	7
= Z. glom.	13	2	10
= Z. ret.	13		7

Tabelle 6. Anzahl der unveränderten, atrophierten und hypertrophierten Restrindenzonen bei Männern.

Bei den Männern fällt auf, daß die Zona glomerulosa etwa gleich häufig verändert und unverändert ist, die Zonae fasciculatae und reticulares überwiegend unverändert sind und daß alle drei Zonen weit häufiger hypertrophiert sind als atrophiert.

Aus diesen Gegenüberstellungen scheint hervorzugehen, daß auch die Histologie der Restrinden Geschlechtsunterschiede aufweist, insofern, als bei Frauen eine Atrophie, besonders der Zona fasciculata im Vordergrund steht, während bei Männern Hypertrophie, hier besonders der Zona glomerulosa besteht.

Man könnte sich auf Grund dieses histologisch unterschiedlichen Bildes der Adenome und der Restrinden fragen, ob nicht spezifische endokrine Einflüsse das histologische Bild bei den Frauen mitformen.

Es sei in diesem Zusammenhang auf einen Vergleich hingewiesen, bei dem die verschiedenen Formen des Conn-Syndroms nach Geschlecht und NNR-Histologie gegliedert sind:

Patienten mit Adenomen

97 ♀ , 38 ♂

Pat. mit Ad. und Hyperplasie	13 ♀ ,	8 ♂
Pat. mit Hyperplasie	5 ♀ ,	11 ♂
Pat. mit normaler NNR	1 ♀ ,	4 ♂

(Zu den Patienten mit Hyperplasie und mit normaler NNR sind die Patienten mit kongenitalem pA nicht dazugezählt.)

Das Überwiegen der Frauen bei reinen Adenomen und das Überwiegen der Männer bei Hyperplasie und normalen NNR scheint wieder ein Hinweis zu sein auf geschlechtsunterschiedliches Verhalten der NNR-Histologie von Conn-Patienten.

Die Adenome und Restriinden wurden von verschiedenen Untersuchern auch biochemisch analysiert. Darauf soll im Kapitel Pathophysiologie eingegangen werden.

F.6. NNR-Histologie bei induziertem pA:

Von den Patienten mit induziertem pA ist über die Histologie der NNR bisher wenig veröffentlicht: Bei den Erwachsenen mit induziertem pA zeigten 15 Patienten bilaterale Hyperplasie, 2 Patienten unilaterale Hyperplasie, 6 Patienten hatten makroskopisch und mikroskopisch normale NNR.

Bei 4 Patienten war die Hyperplasie nodulär, bei 2 Patienten diffus; bei 3 Patienten ähnelte die Hyperplasie der Zona glomerulosa-Struktur, bei 1 Patienten der Zona fasciculata-Struktur.

F.7. NNR-Carcinome:

NNR-Carcinome, die vorwiegend Aldosteron im Überschuß produzieren, kommen nur selten als Ursache eines Conn-Syndrom-ähnlichen Bildes in Betracht. Bis 1964 waren 8 derartige Patienten beschrieben worden. Da in diesen Fällen auch vermehrt 17-Hydroxy-Steroide und/oder 17-Keto-Steroide im Urin ausgeschieden werden, genügen sie nicht mehr der Definition des pA.

F. 8. Histologie von Nierenbiopsien:

Bei 65 Patienten (50 Frauen, 15 Männer) war über histologische Befunde von Nierenpunktionen berichtet worden. Dabei zeigten 5 Frauen, entsprechend 10 %, und 3 Männer, entsprechend 20 %, normales bioptisches Nierengewebe. An pathologischen Befunden war am häufigsten eine Arteriolonephrosklerose zu sehen, und zwar bei 23 Frauen, entsprechend 46 %, und bei 7 Männern, entsprechend 47 %. Fast ebenso häufig war eine kaliopenische Nephropathie zu finden, bei 21 Frauen, entsprechend 42 %, und bei 5 Männern, entsprechend 33 %. Seltener kamen glomeruläre Degeneration, Arteriosklerose, chronische Pyelonephritis und tubuläre Degeneration vor. (Tabelle 7)

Bioptischer Befund	♀	♂
Normales Nierengewebe	5	3
Arteriolonephrosklerose	23	7
Kaliopenische Nephropathie	21	5
Glomerul. Degeneration	10	5
Arteriosklerose	6	3
Chron. Pyelonephritis	5	1
Tubuläre Degeneration	2	4

Tabelle 7. Anzahl der Patienten mit den verschiedenen bioptischen Befunden (insgesamt 50 Frauen und 15 Männer).

G. Klinisches Bild.

G.1. Gegenüberstellung von normokaliämischer pA und Vollbild des pA:

Der heute so heftig diskutierte normokaliämische pA ist gekennzeichnet durch den Hochdruck, durch erhöhte Aldosteronexkretion und durch herabgesetzte Reninspiegel im Serum. Ausführliche Aussagen lassen sich noch nicht machen, da bisher über zu wenige solcher Patienten berichtet worden ist. Es ist jedoch bis heute kein Fall bekannt geworden, bei dem ein Conn-Syndrom mit einem hohen Reninspiegel im Serum verbunden gewesen wäre.

Das Vollbild des pA läßt sich gut abgrenzen; diagnostische Schwierigkeiten können jedoch entstehen bei symptomarmen Patienten und bei Überlagerung des Conn'schen Krankheitsbildes durch andere Erkrankungen, vor allem von Seiten der Niere. Zur Charakterisierung des Vollbildes des pA wurden aus der Literatur die anamnestisch erhobenen Symptome von 136 Patienten (97 Frauen, 39 Männer) und die klinischen Befunde von 134 Patienten (97 Frauen, 37 Männer) gesammelt. (Abbildung 5)

G.2. Anamnestische Symptome:

Eine Polyurie, die meist als Nykturie auftrat, war bei 67 Frauen (= 69 %) und bei 28 Männern (= 72 %) vorhanden. Bei 46 Frauen (= 47 %) und bei 16 Männern (= 41 %) führte die Poly-Nykturie zu einer Polydipsie. 66 Frauen (= 68 %) und 28 Männer (= 72 %) gaben kürzer oder länger anhaltende Muskelschwäche an. Über starke Kopfschmerzen klagten 50 Frauen (= 52 %) und 17 Männer (= 44 %). Wurden diese bisher genannten Symptome von Frauen und Männern in etwa gleicher Häufigkeit angegeben, so kamen die folgenden vorwiegend bei Frauen vor:

Intermittierende Lähmungen bei 28 Frauen (= 29 %) und bei nur 5 Männern (= 13 %); Parästhesien bei 28 Frauen (= 29 %) und bei nur 4 Männern (= 10 %); tetanische Anfälle bei 27 Frauen (= 28 %) und bei 1 Mann (= 3 %); abnorme Ermüdbarkeit bei 26 Frauen (= 27 %) und bei 6 Männern (= 15 %). Über Sehstörungen klagten beide Geschlechter wieder etwa gleich häufig, und zwar 19 Frauen

(= 20 %) und 7 Männer (= 18 %). 17 Frauen (= 18 %) und 4 Männer (= 10 %) gaben Beschwerden an, die unter dem Begriff Muskeldyskomfort zusammengefaßt werden können. 11 Frauen (= 11 %) gaben leichtere Ödeme an, jedoch kein Mann. Schließlich waren 6 Frauen (= 6 %) und 2 Männer (= 5 %) symptomlos.

Die Reihenfolge, in der die Symptome auftraten, war bei Frauen und Männern verschieden: Bei den Frauen stellten sich die abnorme Ermüdbarkeit, die Parästhesien und das Kopfweg meistens als die ersten Symptome ein, während die Poly-Nykturie und Polydipsie gleich häufig früh und spät im Krankheitsverlauf auftraten. Bei den Männern dagegen war die Poly-Nykturie und Polydipsie meist unter den ersten Symptomen, während Kopfweg und Muskelschwäche gleich häufig früh und spät auftraten. Von der Befundseite sei hinzugefügt, daß der Bluthochdruck fast bei allen Patienten zusammen mit den ersten Zeichen auftrat.

Die durchschnittliche Krankheitsdauer bei 53 Frauen und bei 18 Männern, nach dem Auftreten des Hochdrucks oder der ersten anamnestischen Symptome ermittelt, betrug rund 8 Jahre. Es bestand kein Unterschied zwischen Männern und Frauen. Extremwerte waren 1/2 Jahr und 25 Jahre.

Einige häufigere Begleitsymptome wären noch zu nennen: Übelkeit, Brechreiz und Brechen wurden bei 14 von 86 Patienten genannt, Diarrhoe bei 5 von 86 Patienten, ferner trockener Mund, vermindertes Schwitzen, Dyspnoe, Palpitationen und Epistaxis.

G.3. Klinische Befunde:

Hierzu wurden Angaben über 97 Frauen und über 37 Männer gesammelt (Abbildung 5).

Bei allen Patienten lag ein Hypertonus vor. In der Abbildung 6 wurden die Blutdruckwerte von 147 Patienten bei der Aufnahme in die Klinik zusammengetragen. Danach lag die Mehrheit der systolischen Werte um 190 mmHg, die der diastolischen Werte um 120 mmHg, und die der Amplitude um 70 mmHg.

Eine Retinopathie war bei 51 von 97 Frauen, entsprechend 53 %, und bei 23 von 37 Männern, entsprechend 62 %, angegeben. Aus der Abbildung 7 ist die Verteilung der Retinopathiegrade bei 51 Frauen und bei 20 Männern zu ersehen. Dabei hatten 44 Frauen (= 86 %) und 16 Männer (= 80 %) die Grade I-II, 2 Männer hatten Grad IV nach Keith-Wagener. Ein weiterer Befund ist die röntgenologische Kardiomegalie, die 40 Frauen (= 41 %) und 18 Männer (= 49 %) aufwiesen. Selten waren die Tetaniezeichen nach Trousseau und Chvostek auslösbar, bei Frauen jedoch häufiger als bei Männern (Trousseau war positiv bei 19 Frauen und 2 Männern; Chvostek war positiv bei 9 Frauen und bei keinem Mann). Bei 5 Frauen wurden schlaffe Paresen gefunden, bei Männern in keinem Fall. Periphere Ödeme wurden bei 5 Frauen (= 5 %) und bei 1 Mann (= 3 %) festgestellt. Die Ödeme waren in keinem Fall stark ausgeprägt. Diese Patienten zeigten außerdem alle eine leichte Proteinurie und einige zeigten erhöhten Rest-N.

G.4. Laborbefunde:

G.4.I. Blutanalysen: Entsprechend der bekannten Wirkung des Aldosteron auf den Elektrolyt- und Wasserhaushalt wird man hier Veränderungen erwarten. Das gilt zumindest für das Vollbild des pA. (Im Frühstadium des pA, also der normokaliämischen Form, fand Conn bei 3 von 4 Patienten als einzigen veränderten Elektrolytwert das leicht herabgesetzte austauschbare Körper-Kalium.) In den folgenden Zusammenstellungen sind nur Vollbilder des pA vertreten.

G.4.I.a. Serum-Natrium: Es wurde bei 73 Frauen in 98 Messungen bestimmt. 57 Meßwerte lagen zwischen 145 und 154 mval/l, und 10 Meßwerte lagen über 154 mval/l. (Entsprechend 58 % und 10 %) Bei 34 Männern wurden 46 Messungen ausgeführt. Dabei lagen 26 Meßwerte (= 57 %) zwischen 145 und 154 mval/l und 3 Meßwerte (= 3 %) über 154 mval/l (Abbildung 8). Bei 2 Frauen lagen die Natrium-Werte unter 134 mval/l, also unter dem Normbereich; es ergab sich jedoch bei diesen Patienten kein Anhalt für ein besonderes Verhalten der übrigen Befunde.

G.4.I.b. Serum-Kalium: Bei 106 Frauen wurden 140 Messungen durchgeführt. 134 Meßwerte (= 96 %) lagen unter 3,4 mval/l. Bei 44 Männern wurden 61 Messungen durchgeführt. Hier lagen 56 Meßwerte (= 92 %) unter 3,4 mval/l (Abbildung 9).

G.4.I.c. Serum-Chlorid: Bei 51 Frauen wurden 59 Messungen durchgeführt. 36 Meßwerte (= 61 %) lagen unter 99 mval/l. Bei 24 Männern wurden 29 Messungen durchgeführt. Es lagen 20 Meßwerte (= 69 %) unter 99 mval/l (Abbildung 10).

G.4.I.d. Serum-Bicarbonat: Bei 95 Frauen wurden 112 Messungen durchgeführt. 82 Meßwerte (= 73 %) lagen über 30 mval/l. Bei 38 Männern wurden 47 Messungen durchgeführt. 44 Meßwerte (= 94 %) lagen über 30 mval/l (Abbildung 11).

G.4.I.e. Serum-Magnesium wurde bei 18 Patienten gemessen; bei 5 Patienten lagen die Werte unter 1,4 mval/l, bei den übrigen Patienten lagen sie im Normbereich (Abbildung 12).

G.4.I.f. Aldosteron: Bei 14 Patienten war die Aldosteronsekretion angegeben. Aus 9 Messungen bei 7 Frauen ergab sich ein Mittelwert von 744 Mikrogramm/24h bei Schwankungen von 300 - 1690 Mikrogramm/24h (Normbereich 170 - 190 Mikrogramm/24h). Bei 7 Männern ergab sich ein Mittelwert von 831 Mikrogramm/24h bei Schwankungen von 340 - 1350 Mikrogramm/24h.

G.4.I.g. Renin: Conn hat 1965 eine biochemische Funktionsprobe angegeben, die in Verbindung mit den Leitsymptomen des pA dessen Diagnose eindeutig ermöglichen soll, und die bereits von anderen Untersuchern bestätigt wurde (Brown 1964, Liddle - persönliche Mitteilung an Conn, Melby 1965, de Champlain 1965). Es ist die Plasma-Renin-Konzentration, die stark erniedrigt oder unter der Nachweisgrenze sei. Conn hat über derartige Befunde bei 10 Patienten berichtet, andere Untersucher bei weiteren 14 Patienten. Der Reninspiegel soll dabei, nach einem Vorschlag Conns, nach folgender Vorbereitung des Patienten gemes-

sen werden; 4 Stunden aufrechte Haltung (bei Gesunden steigt der Reninspiegel dann auf das 2-fache an) und vorher 3 Tage lang niedrige Natrium-Zufuhr (bei Gesunden steigt der Reninspiegel dann bis auf 1228 ± 113 Nanogramm% an). Conn fand unter diesen Bedingungen keine bis minimale Reninspiegel. Dieser biochemische Befund soll sowohl das normokaliämische Conn-Syndrom kennzeichnen, dessen Diagnose damit überhaupt erst ermöglicht wird, als auch das Conn-Syndrom mit ausgeprägten Befunden und Symptomen.

G.4.II. Urinalysen:

G.4.II.a. Aldosteron: Bei 79 Frauen wurden 129 Messungen durchgeführt. 106 Meßwerte (= 82 %) lagen über 13 Mikrogramm/24h. Bei 36 Männern wurden 58 Messungen durchgeführt. Es lagen 51 Meßwerte (= 88 %) über 13 Mikrogramm/24h (Abbildung 13). Es ist dabei auffällig, daß 23 Meßwerte bei Frauen (= 18 %) und 7 Meßwerte bei Männern (= 12 %) innerhalb des Normbereiches lagen.

G.4.II.b. 17-Keto-Steroide: Bei 43 Frauen wurden 62 Messungen durchgeführt. 47 Messungen (= 76 %) lagen in einem Bereich von 5-19 Mikrogramm/24h. Bei 21 Männern wurden 28 Messungen durchgeführt, davon lagen 23 Meßwerte (= 82 %) in demselben Bereich (Abbildung 14). Hier ist hinzuzufügen, daß von den einzelnen Untersuchern infolge der verschiedenen Meßmethoden auch unterschiedliche Normbereiche angegeben wurden, wobei der höchste obere Normwert bei 25 mcg/24h lag.

G.4.II.c. 17-Hydroxy-Steroide: Bei 31 Frauen wurden 38 Messungen durchgeführt. Es lagen alle Meßwerte unter 14 Mikrogramm/24h. Bei 17 Männern wurden 23 Messungen durchgeführt; davon lagen 20 Meßwerte (= 87 %) unter 14 Mikrogramm/24h (Abbildung 15). Auch hier gilt das bei den 17-Keto-Steroiden über die unterschiedlichen Normbereiche Gesagte.

G.4.II.d. Elektrolyte: Die Natriumausscheidung erreichte bei 19 Messungen an 17 Frauen einen Mittelwert von 86,5 mval/24h (Schwankung von 21,8 - 237 mval/24h), bei 7 Messungen an 5 Männern einen Mittelwert von 81,5 mval/24h

(Schwankungen von 10 - 165,3 mval/24h). Die Kaliumausscheidung lag bei 36 Messungen an 31 Frauen bei einem Mittelwert von 59,6 mval/24h (Schwankungen von 12 - 160 mval/24h). und bei 12 Messungen an 9 Männern bei einem Mittelwert von 76,5 mval/24h (Schwankungen von 16,8 - 149,8 mval/24h).

G.4.II.e. Konzentrationsfähigkeit der Nieren: Verschiedene Konzentrations-teste an 49 Patienten zeigten alle eine herabgesetzte Konzentrationsfähigkeit. (Ein Dursttest wurde bei 14 Patienten durchgeführt, ein Volhardtest bei 1 Patienten, ein Fishberg-Test bei 4 Patienten, ein Addis-Test bei 3 Patienten, ein Pitressintest bei 14 Patienten, und bei 13 Patienten wurde die maximale Konzentration des Tagesurins bestimmt.)

G.4.II.f. p_H -Wert des Urins: Bei 51 Frauen waren 55 Messungen angegeben; 34 Werte (= 62 %) lagen über 7,0. Bei 16 Männern waren 17 Messungen angegeben, davon lagen 9 (= 53 %) über 7,0 (Abbildung 16).

G.4.II.g. Clearances: Clearance-Bestimmungen mittels Inulin, endogenem Kreatinin und PAH waren bei 20 Frauen und bei 5 Männern angegeben worden. Bei den Frauen war die Inulin-Clearance bei 2 Patienten herabgesetzt, bei 7 Patienten normal, die endogene Kreatinin-Clearance bei 3 Patienten herabgesetzt und bei 8 normal und die PAH-Clearance bei 5 Patienten herabgesetzt und bei 9 normal. Bei den Männern war die Inulin-Clearance bei 1 Patienten herabgesetzt, bei 1 normal, die endogene Kreatinin-Clearance bei 2 Patienten normal und die PAH-Clearance bei 2 Patienten herabgesetzt.

G.4.II.h. Phenolrot-Ausscheidung wurde bei 14 Frauen 19mal gemessen und war 11mal (= 58 %) verzögert. Bei 10 Männern und 10 Messungen war sie 8mal (= 80 %) verzögert.

G.4.II.i. Übrige Messungen: Bei 18 Frauen und 8 Männern war eine gering-gradige Proteinurie angegeben. (Hierzu noch ein Wert aus der Blutanalyse: bei 24 Patienten lag der Harnstoff-N bei einem Mittelwert von 15 mg%) Das Harn-

sediment war bei 15 Patienten als normal angegeben. Bei 5 Frauen war Uropepsin 10mal gemessen worden und lag bei einem Mittelwert von 113 Einheiten/Std. (Schwankungen von 20 - 420 E/Std.). Bei 5 Messungen an 3 Männern ergab sich ein Mittelwert von 87 Einheiten/Std. (Schwankungen von 30 - 143 E/Std.).

G.4.III. Analyse weiterer Körpersubstanzen:

G.4.III.a. Schweißelektrolyte: Natrium-Messungen an 3 Patienten ergaben einen Mittelwert von 15,7 mval/l, der also stark erniedrigt ist.

G.4.III.b. Speichелеlektrolyte: Der Na/K-Quotient im Speichel war bei 27 Patienten in 29 Messungen angegeben. 18 Meßwerte (= 62 %) lagen unter 0,49 und waren damit erniedrigt (Tabelle 8).

Quotient	0,1-0,29	0,3-0,49	0,5-0,69	= 0,7
Anzahl d. Messungen	9	9	6	5

Tabelle 8. Na/K-Quotienten bei 27 Patienten aus 29 Messungen.

G.4.III.c. Das austauschbare Körper-Natrium erreichte bei 22 Patienten einen Mittelwert von 46,1 mval/kg Körpergewicht bei Schwankungen von 33,2 - 56,3 mval/kg (Normwert $39,3 \pm 4,6 \frac{\text{mval}}{\text{kg}}$).

Das austauschbare Körper-Kalium erreichte bei 16 Patienten einen Mittelwert von 29,3 mval/kg Körpergewicht bei Schwankungen von 19,6 - 39,4 mval/kg (Normwert $39,1 \pm 3,3 \text{ mval/kg}$).

G.4.III.d. Elektrolytgehalt von Muskelgewebe: Der Natriumgehalt betrug bei 8 Messungen an 7 Frauen im Durchschnitt 169 % des mittleren Normwertes. Der Kaliumgehalt betrug bei 9 Messungen an 7 Frauen und 1 Mann im Durchschnitt 73 % des mittleren Normwertes. Der Chloridgehalt betrug bei 4 Messungen an 4 Frauen im Durchschnitt 131 % des mittleren Normwertes.

G.4.III.e. Magensaft: Bei 5 Patienten waren Untersuchungen angegeben. Es wurde 2mal Anacidität und 3mal Subacidität festgestellt.

G.IV. Glucosebelastungstest: Von 19 Frauen hatten 9 (= 47 %) und von 8 Männern hatten 5 (= 62 %) eine herabgesetzte Glucosetoleranz.

G.4.V. Das Ekg bei pA-Patienten zeigt die Zeichen der Hypokaliämie. Nach einer Untersuchung von Weaver und Salassa (1959) zeigt das Ekg bei Serum-Kalium-Werten um 2 mval/l ein verlängertes, wellenförmiges Nachpotential mit ST-Depression und häufig eine Verschmelzung der betonten und verlängerten U-Welle mit dem Ende der T-Welle, so daß deren Trennung schwierig wird. Das Ekg bei Serum-Kalium-Werten von 3-3,5 mval/l ist nicht eindeutig charakterisiert; es zeigt vor allem eine betonte U-Welle, die am besten in Ableitungen II und V_2-V_4 gefunden wird. Das QT-Intervall ist in vielen Fällen leicht verlängert. Aus dieser Untersuchung ergibt sich, daß das Ekg nicht geeignet ist zur frühen Erkennung des pA.

G.4.VI. Eine Röntgenkontrolle der Nierengegend war bei 39 Patienten angegeben, entweder als perirenale oder als präasacrale Luftinsufflation. Bei 27 Patienten (= 70 %) war der Befund positiv. Die Adenome von 21 dieser Patienten erreichten einen mittleren Durchmesser von 2,2 cm (Schwankungen von 1 - 5,3 cm). Bei 12 Patienten (= 30 %) war der röntgenologische Befund negativ. Die Adenome von 9 dieser Patienten erreichten einen mittleren Durchmesser von 2,4 cm (Schwankungen von 1 - 4,5 cm).

H. Diagnose.

Das Vollbild des pA ist nur in einem kleinen Teil der Patienten ausgeprägt. Aus der Häufigkeit der Einzelangaben ist zu sehen, daß viele Patienten in der Anamnese oder auf der Befundseite nicht alle Zeichen bieten. Einige Patienten wiesen sogar eine völlig leere Anamnese auf und wurden anlässlich von Untersuchungen aus anderen Gründen entdeckt.

Immerhin bestehen beim pA einige Leitsymptome und Leitbefunde, die auf die richtige Spur führen können. Zunächst das Vollbild des pA: Man findet, ausgehend von Patienten mit ungeklärtem Hypertonus, eine hypokaliämische Alkalose, verbunden mit Hyperaldosteronurie und normalen 17-Keto-Steroiden und normalen 17-Hydroxy-Steroiden. Die Aldosteronurie soll bei normalem Meßergebnis mehrmals bestimmt werden, damit man nicht durch eine der bekannten Schwankungen der Aldosteronurie in den Normbereich getäuscht wird und die Diagnose eines pA ablehnt. Ein weiterer pathognomonischer Test ist die Bestimmung des Plasmareninspiegels, die nach den Bedingungen Conns durchgeführt einen gegenüber der Norm herabgesetzten oder nicht meßbaren Spiegel ergibt. Von der Symptomseite stehen die Poly-Nykturie, die Muskelschwäche, die Kopfschmerzen und die Polydipsie bei den meisten Patienten im Vordergrund.

Auch den normokaliämischen pA wird man als Ursache eines ungeklärten Hypertonus zu erkennen oder auszuschließen versuchen. Man findet erhöhte Aldosteronausscheidung im Urin bei normalen 17-Keto-Steroiden und normalen 17-Hydroxy-Steroiden, herabgesetzte oder nicht meßbare Reninkonzentrationen und als einzigen möglicherweise veränderten Elektrolytwert ein leicht vermindertes austauschbares Körper-Kalium.

I. Pathophysiologie.

I.1. Aldosteronmetabolismus:

Als der gemeinsame Nenner, auf den sich möglicherweise alle Erscheinungen des Conn-Syndroms zurückführen lassen, erscheint die Überproduktion von Aldosteron mit ihren unmittelbaren und mittelbaren Auswirkungen.

Bei Gewebsanalysen von Adenomen und Restrinden von pA-Patienten zeigte sich, daß Aldosteron, ferner DOC, Cortison und Corticosteron im Adenommaterial eine mehrfache Konzentration wie im Restrindenmaterial erreichte. Bei Untersuchungen am nicht inkubierten Gewebe war Aldosteron im Adenommaterial

7-14mal stärker konzentriert wie im Restrindenmaterial; DOC, Cortison und Corticosteron nur 2-3mal stärker (Tabelle 9). Im inkubierten Gewebe war Aldosteron im Adenommaterial etwa 5mal stärker konzentriert wie im Restrindenmaterial; Corticosteron nur halb so stark (Tabelle 10). Cortisol war jedesmal gleichmäßig verteilt (Tabelle 9, 10).

		♀ Hormongehalt µg/g (Anzahl d. Messun- gen/Anzahl d. Pa- tienten)	♂ =	♀ + ♂ =
Aldosteron	Adenom	1,56 (12/12)	1,93 (7/7)	2,81 (17/17)
	Restrinde	0,21 (7/7)	0,206 (5/4)	0,20 (13/13)
DOC	Adenom	1,13 (3/3)	0,98 (2/2)	0,94 (4/4)
	Restrinde	0,625 (2/2)	0,18 (3/3)	0,26 (5/5)
Cortison	Adenom	3,14 (6/6)	1,07 (2/2)	0,51 (5/5)
	Restrinde	0,13 (4/4)		0,38 (2/2)
Cortico- steron	Adenom	9,46 (10/10)	6,15 (6/6)	6,00 (17/17)
	Restrinde	3,48 (6/6)	2,38 (5/4)	3,55 (13/13)
Cortisol	Adenom	6,34 (10/10)	5,75 (6/6)	7,22 (17/17)
	Restrinde	6,36 (7/7)	5,68 (5/4)	7,5 (13/13)

Tabelle 9. Hormongehalt von nicht inkubiertem Gewebe von Adenomen und Restrinden von pA-Patienten.

		♀	♂
		Hormongehalt µg/g	=
		(Anzahl d. Messungen/ Anzahl d. Patienten)	=
Aldosteron	Adenom	5,2 (5/5)	2,22 (3/3)
	Restrinde	1,45 (2/2)	0,44 (3/3)
Corticosteron	Adenom	1,73 (4/4)	
	Restrinde	2,4 (2/2)	
Cortisol	Adenom	4,3 (5/5)	
	Restrinde	4,31 (2/2)	

Tabelle 10. Hormongehalt von inkubiertem Gewebe von Adenomen und Restrinden von pA-Patienten.

Die Aldosteronsekretion war bei jedem Patienten eindeutig abnorm erhöht, bei dem sie indirekt mit Isotopenmethoden (16 Patienten) oder direkt während der Operation (2 Patienten) gemessen wurde. Gleichzeitig Messungen der Aldosteronsekretion und der Aldosteronurie zeigten ein paralleles Verhalten.

Die Aldosteronurie war bei insgesamt 115 Patienten angegeben; erhöhte Werte lagen in 84 % der Messungen und bei 93 % der Patienten vor. Für die 16 % der Meßwerte, die im Normbereich lagen, gibt es folgende Erklärungen: Schwankun-

gen der Aldosteronurie in den Normbereich sind bei pA-Patienten nachgewiesen; es besteht auch die Möglichkeit, daß verschiedene Aldosteronmetaboliten ausgeschieden werden, die mit der gängigen Bestimmungsmethode von Neher-Wettstein nicht erfaßt werden; schließlich kann eine Hyperaldosteronurie durch den Kalium-Mangel, wie er beim pA-Patienten besteht, maskiert sein (Aldosteronsekretion sinkt bei Kalium-Mangel).

Die Aldosteronsekretion scheint beim pA auf physiologische Stimuli teilweise nicht mehr adäquat zu reagieren: Die Abhängigkeit von der Natrium-Zufuhr erscheint aufgehoben, da erhöhte Natrium-Zufuhr die Aldosteronsekretion nicht mehr senkt und da verminderte Natrium-Zufuhr die Aldosteronsekretion nicht mehr konstant steigert. Dagegen besteht ein scharfer Anstieg der Aldosteronsekretion nach vermehrter Kalium-Zufuhr. Dies ist möglicherweise auch der Grund dafür, daß Kalium-Zufuhr bei pA-Patienten nicht zu einem Anstieg des Serum-Kalium führt.

Auf Spirolactongaben reagieren die meisten pA-Patienten mit einem Anstieg der Aldosteronurie; so bei 19 von 22 Patienten, an denen derartige Untersuchungen vorgenommen wurden. Bei 2 Patienten sank die Aldosteronausscheidung jedoch, und bei einem Patienten blieb sie unbeeinflusst. Dieser Widerspruch ist noch ungeklärt.

I.2. Natriummetabolismus:

Die Natrium-Bilanz ist beim pA positiv: Serum-Natrium, austauschbares Körper-Natrium und der intrazelluläre Natriumgehalt sind erhöht. Als Ursache sieht man die aldosterongesteuerte Natrium-Retention an, die an Niere, Darm-schleimhaut, Schweiß- und Speicheldrüsen angreift und die mittels der verminderten Na/K-Quotienten in Urin, Stuhl, Schweiß und Speichel gemessen werden kann. Vielfach wurde eine nur geringe oder fehlende renale Natriumretention festgestellt, trotz gesteigerter Aldosteronurie. Dabei scheinen sich die Tubuli dem natrium-retinierenden Aldosteroneffekt zu entziehen. Dieser Befund wird als Escape-Phänomen bezeichnet. Eine Erklärung des Phänomens ist bisher noch nicht gegeben. Eine Erklärungsmöglichkeit wäre die Annahme, daß eine Ausdehnung des

extracellulären Volumens über eine Zunahme des Glomerulumfiltrates und damit der Filtrierten Natrium-Menge den distaltubulären Natrium-Retentionseffekt des Aldosteron kompensiert. Dazu gut passend fanden Biglieri und Mitarbeiter (1961/1) bei 5 pA-Patienten eine deutliche Vermehrung des extracellulären Volumens, vor allem des intravasalen Anteils. Dieses erhöhte extracelluläre Volumen blieb weitgehend unverändert gegenüber veränderter Kochsalzzufuhr; postoperativ war es wieder normal. In späteren Stadien des pA wird zwar oft ein Absinken des Glomerulumfiltrates beobachtet, aber möglicherweise sind dann die kaliopenischen Tubulusschäden für die ausbleibende NatriumRückresorption verantwortlich.

I.3. Ödeme:

In der Anamnese wurden Ödeme nur von 11 % der Frauen und von keinem Mann angegeben. In der Klinik wurden Ödeme bei 5 % der Frauen und bei 3 % der Männer gefunden. Sie sind als Folge einer Zweiterkrankung zu werten. Diese Zweiterkrankung kann auch in Zusammenhang stehen mit dem pA. Wir denken hier an einen dekompensierten Hypertonus, eine Proteinurie bei kaliopenischer Nierenschädigung oder an eine Pyelonephritis. Erklärungsversuche des Befundes, daß beim pA in der Regel keine Ödeme gesehen werden, nehmen ein noch hypohetisches natriuretisches Hormon, besondere Steroidkonstellation am Tubulus oder das Escape-Phänomen zu Hilfe.

I.4. Kaliummetabolismus:

Beim Vollbild des pA besteht bereits ein hohes Defizit des Körpers an Kalium. Evans (1954) fand bei einem Patienten ein Defizit von 40 % des Gesamtkörper-Kaliums. Das Kalium wird im Verlauf der Krankheit durch die übermäßige Ausscheidung im Urin, in den Verdauungssäften, in Schweiß und Speichel verloren. An der Niere wurde ein Meßvergleich mit normalen Probanden durchgeführt; Danach sezernieren Normale selten mehr als 20 % des glomerulär filtrierten und proximal-tubulär völlig rückresorbierten Kalium im distal-tubulären Ionenaustausch; beim pA können dagegen 35 % und mehr ausgetauscht werden. Vielfach wurden Perioden stärkerer und weniger starker Hyperkaliurie beobachtet in Zusammenhang mit wechselnden Aldosteronaktivitäten und Serum-Kalium-Spiegeln.

Entsprechend dem KaliumDefizit sind Serum-Kalium, austauschbares Körper-Kalium und intracelluläres Kalium vermindert. KaliumBilanzversuche zeigen in einem frühen Stadium periodisch, später ständig negative Ergebnisse.

Durch einfache KaliumSubstitution kann der Serum-KaliumSpiegel kaum angehoben werden. Dagegen normalisiert sich das Serum-Kalium unter Verabreichung von Aldosteronantagonisten (Spirolacton) und bei streng natriumarmer Kost. Die Wirkung der natriumarmen Kost wird damit erklärt, daß wegen der dann nahezu völligen obligaten Natrium-Rückresorption im proximalen Tubulus kaum noch Natrium-Ionen für den fakultativen Ionenaustausch im distalen Tubulus zur Verfügung stehen. Dieses charakteristische Verhalten der Nierentubuli beim pA kann als differentialdiagnostisches Zeichen gegenüber der kaliumverlierenden Nephritis verwendet werden, da diese auch unter natriumarmer Kost große renale KaliumVerluste zeigt. Bei natriumreicher Kost erfolgt umgekehrt hohe Kalium-Ausscheidung. Bilanzversuche mit Natrium und Kalium an 30 Patienten mit pA, die in der folgenden Tabelle 11 zusammengestellt sind, demonstrieren das genannte Verhalten. Dieses Verhalten des pA ist auffällig, da beim Normalen natriumreiche Kost die Aldosteronsekretion und damit die Kalium-Ausscheidung senkt, während natriumarme Kost die Aldosteronsekretion und damit die Kalium-Ausscheidung steigert. Der pA verhält sich also invers, was man als Funktions-test verwenden kann.

Zufuhr		Ausscheidung					
Natrium	Kalium	Natrium			Kalium		
		niedrig	normal	hoch	niedrig	normal	hoch
niedrig	normal	8	1	1	6	2	2
normal	normal	1	2			2	1
hoch	normal		1	4	1		4
niedrig	hoch	6			6	2	2
normal	hoch	2	1	3	3	1	5
hoch	hoch	1	1	5	2	3	1

Tabelle 11. NatriumKaliumBilanz bei 30 Patienten mit pA.

I. 5. Konsequenzen des Kalium-Verlustes:

Eine Muskelschwäche, die sich bis zur Lähmung steigern kann, eine kaliopenische Nephropathie, eine Störung des Säure-Basen-Haushaltes und verminderte Kohlehydrattoleranz sind die ins Auge fallenden Zeichen der Kalium-Verarmung des Körpers.

I. 5. I. Die Muskelschwäche und die Lähmungen fallen meist in Perioden starker Hypokaliämie; die Schwere der Lähmungen zeigt jedoch keine Verbindung zur Höhe des Serum-Kalium. Als Ursache wird eine zelluläre Membranpotentialänderung durch die Elektrolytumschichtung angenommen, die dann zur Hyperpolarisation führt (van Buchem 1956, Koczorek 1964). Die Lähmung kann auch die Atemmuskulatur erfassen. Pathophysiologisch interessant ist auch ein Patient van Buchems (1956), der postoperativ Paralyse entwickelte, als das Serum-Kalium bereits normal war, aber das Kalium vom ECF in den ICF einströmte. Ein paralleles Verhalten zeigen die Attacken der familiären anfallsweisen Paralyse, bei der man zu Beginn der Attacken Einstrom von Kalium aus dem ECF in den ICF findet (van Buchem 1956).

I. 5. II. Die kaliopenische Nephropathie besteht aus funktionellen und organischen Nierenveränderungen. Bei den meisten Patienten waren diese Störungen reversibel. Als Funktionsstörungen aufzufassen sind vor allem die herabgesetzte Konzentrationsfähigkeit, die bis zur Hyposthenurie, selten zur Isothenurie führt. Die Ursache liegt am Kalium-Mangel der Tubuluszelle, die unter diesen Bedingungen die Energie zur Rückresorption des osmotisch freien Wassers nicht aufbringen kann, (Ein Adiuretinmangel kann als Ursache ausgeschlossen werden, da sich der pA pitressinresistent verhält.) Die Folgen dieses Defektes sind die Poly-Nykturie und Polydipsie. Bei dem Patienten von Dustan (1956) war die Konzentrationsschwäche postoperativ unverändert, ein Zeichen dafür, daß dieser Defekt auch irreversibel sein kann. Die organischen Veränderungen der kaliopenischen Nephropathie bestehen aus degenerativen Veränderungen der Tubuli, die

vorwiegend proximal lokalisiert sind, manchmal auch distal und sogar die Sammelrohre einschließen können. Diese Veränderungen wurden als vacuoläre Nephropathie oder als "clear cell nephrosis" bezeichnet. Häufig wird auch Arteriolonephrosklerose gefunden. Die kaliopenische Nephropathie führt wahrscheinlich zu der erhöhten renalen Infektanfälligkeit, die sich beim Conn-Syndrom vor allem als Pyelonephritis manifestiert. Dieser Befund ist deswegen interessant, weil in der Literatur einige Fälle von sogenannter kaliumverlierender Nephritis beschrieben sind, die, wie der Patient von Evans und Milne (1954), wahrscheinlich verkannte pA-Patienten mit zusätzlicher Infektion waren. Die kaliopenische Nephropathie ist übrigens typisch für alle Kalium-Mangel-Zustände.

I. 5. III. Auch die Störungen des Säure-Basen-Haushaltes sind durch den Kalium-Mangel bedingt. Das Kalium das die Zellen verläßt, soll beim pA zu 2/3 durch Natrium und zu 1/3 durch Wasserstoffionen ersetzt werden. Dem würde eine Verarmung des ECF an Wasserstoffionen folgen, wodurch eine Alkalose des ECF und eine Acidose des ICF entstehen würde (Siguier 1960, van Buchem 1956). Wenn in seltenen Fällen des pA eine extracelluläre, metabolische Acidose gefunden wurde, so war dafür ein renaler Schaden mit deutlicher Tubuluszerstörung verantwortlich.

Der p_H -Wert des Urins liegt bei pA-Patienten meist in neutralem oder alkalischem Bereich und erreicht nach NH_4Cl -Gaben nicht die beim Normalen zu erwartende Säuerung. Diese Urinalkalose begünstigt ebenfalls das Angehen von urologischen Infekten. Die titrierbare Acidität ist vermindert und die NH_4 -Exkretion gesteigert. Nach Krück (1958) ist das erklärlich durch vermehrte Rückresorption bicarbonatgebunderer Basen; die Chlorid-Resorption wird verringert und zur Neutralisation wird vermehrt NH_4 erforderlich. Gesteigerter Glutaminasegehalt der Niere ist bei derartigen Zuständen beschrieben. Der Anstieg der titrierbaren Acidität während Natrium-Restriktion beweist die erhaltene Funktionstüchtigkeit der Tubuluszelle und schließt eine irreversible, organische Schädigung aus.

I. 5. VI. Bei einigen Patienten wurde eine verminderte Kohlehydrattoleranz be-

funden: In einer Gruppe von 27 daraufhin untersuchten Patienten waren es 52 %. Conn (1965) hat 3 Patienten mit herabgesetzter KH-Toleranz genauer untersucht: Präoperativ zeigte sich bei oraler Glukosebelastung eine diabetische Blutzuckerkurve und eine diabetische Plasmainsulinkurve. Ebenfalls präoperativ, jedoch nach KaliumAuffüllung, zeigte die orale Glucosebelastung eine normalisierte Blutzucker- und Plasmainsulinkurve. Postoperativ zeigte die orale Glukosebelastung auch eine normalisierte Blutzucker- und Plasmainsulinkurve. Diese Befunde legen den Kalium-Mangel als Ursache der herabgesetzten KH-Toleranz nahe; daß Aldosteron mit seiner geringen glucocorticoiden Wirkung die Ursache sei, wird geradezu widerlegt, denn durch die Kalium-Auffüllung steigt der Aldosteronspiegel, während nach dem Befund Conn's die KH-Toleranz gleichzeitig normalisiert wird. Sagild (1965) hat den Zusammenhang herabgesetzter KH-Toleranz mit einem Kalium-Mangel auf andere Weise demonstriert: Er hat bei Probanden durch Ionenaustauscher Kalium-Mangel erzeugt und dann bei diesen Probanden eine herabgesetzte KH-Toleranz gefunden. Durch Insulininjektionen konnte er wieder normale KH-Toleranz erreichen. Weitere Unterstützung kommt von Slaton und Biglieri (Zit. nach Conn 1965), die bei 4 pA-Patienten postoperativ normalisierte KH-Toleranz fanden. Als mögliche Erklärungen der herabgesetzten KH-Toleranz beim pA nennt Conn (1965): Die schnelle Freisetzung von Insulin aus den β -Zellen sei durch niederes Kalium in den β -Zellen reversibel gestört; oder die Freisetzung eines freien Insulins aus einem komplexen Insulin sei kaliumabhängig. Ungeklärt bleiben in diesem Zusammenhang auch die Fragen, warum nur 52 % der pA-Patienten eine herabgesetzte KH-Toleranz zeigen, weiterhin, ob diese Patienten bereits vor der Conn'schen Erkrankung Besonderheiten aufwiesen oder ob sie sich unterschiedlich an die Conn'sche Erkrankung adaptierten, und schließlich, ob eine nähere Beziehung besteht zwischen der herabgesetzten KH-Toleranz bei pA-Patienten und dem Altersdiabetes, bei dem eine ähnliche Plasmainsulinkurve zu sehen ist.

I.6. Als seltenes Symptom treten beim pA eine Steigerung der zentralen Erregbarkeit, Hyperreflexie und auch tetanische Zeichen auf. Zwei Erklärungen liegen nahe: Die Blutalkalose, deren Bedeutung für die Tetanie bekannt ist, und

der Magnesium-Mangel, der auch die Zeichen der Tetanie nach sich ziehen kann.
(Der Serum-Kalzium-Spiegel ist beim pA normal.)

I. 7. Magnesiummetabolismus:

Bei einigen pA-Patienten, die tetanische Zeichen aufwiesen, wurde eine Hypomagnesiämie und eine negative Magnesium-Bilanz durch Verluste in Stuhl und Urin gefunden. Es taucht dabei die Frage nach einer Beeinflussung des Magnesium-Stoffwechsels beim pA durch Aldosteron auf. Eine Regulierung der Magnesium-Ausscheidung durch NNR-Hormone ist schon mehrfach vermutet worden. Man hat z. B. bei M. Addison die Hypomagnesiämie als Folge des NNR-Hormonmangels, speziell des Aldosteron, angesehen. Hanna und Mitarbeiter (Zit. nach Koczorek 1964) haben bei adrenaletomierten Ratten einen signifikant steigernden Einfluß von exogen zugeführtem Aldosteron auf die Magnesium-Ausscheidung gefunden. Horton und Biglieri (1962) haben bei 5 pA-Patienten den Stoffwechsel des Kalium und des Magnesium verglichen: Sie fanden trotz normaler Magnesium-Werte im Serum (die Patienten hatten keine Tetaniezeichen) erhöhte Magnesium-Ausscheidung im Urin und erhöhte Magnesium-Clearance. Die Verabreichung von Spironolactonen verminderte die Magnesium-Ausscheidung im Urin. Postoperativ fielen das Urin-Kalium und -Magnesium sofort und anhaltend, während die Serum-Konzentrationen anstiegen. Bei einer raschen Kochsalzinfusion stiegen Kalium- und Magnesium-Ausscheidung extrem an. Nach der Operation war das nicht mehr zu sehen. Bei einem mit Aldosteron substituierten Addison-Patienten wurde ebenfalls die Verminderung der Kalium- und Magnesium-Ausscheidung durch Spironolactone beobachtet. Horton und Biglieri haben aus ihren Untersuchungen geschlossen, daß Aldosteron die Clearance von Kalium und Magnesium in gleicher Weise beeinflusst. Es sei hier auch auf die Befunde von Ginn und Mitarbeitern (Zit. nach Koczorek 1964) hingewiesen, die mit Hilfe von stop-flow-Techniken unter Verwendung von radioaktivem ^{28}Mg zeigen konnten, daß die Magnesium-Sekretion wahrscheinlich im distalen Nephronanteil zu suchen ist, also am Ort des aldosteronbeeinflussten Ionenaustausches.

I. 8. Hochdruck:

Der Weg, auf dem sich der Hochdruck beim pA entwickelt, ist noch nicht be-

kannt. Viele Untersucher nehmen an, daß das Aldosteron nicht direkt an den Gefäßen angreift; eher soll es über die Natrium-Retention in den Zellen, etwa der glatten Muskelzellen der Arterienwände, und die dadurch veränderten Konzentrationsverhältnisse zwischen intra- und extrazellulären Elektrolyten an der Hochdruckentstehung beteiligt sein. Ferri (1959) meint, daß diese Störung des Elektrolythaushaltes eine Änderung des elektrischen Potentials der cardiovascularen Zellmembran bewirken könnte und damit eine Steigerung der Kontraktionsbereitschaft der muskulären Elemente.

Neuere Befunde von Koczorek und Avenhaus (1966) legen allerdings doch einen zusätzlichen, direkten Angriff des Aldosteron an den Gefäßen nahe: Bei einer Addison-Patientin hatte während eines Angiotensin-Infusionstestes (= ATIT) die zusätzliche intravenöse Injektion von Aldosteron zu einem sofortigen, vorübergehenden Blutdruckanstieg geführt, obwohl die infundierte Angiotensinmenge nicht geändert worden war. Dieser Befund konnte noch ergänzt werden durch die Beobachtung, daß während eines ATIT an einem Addison-Patienten Aldosteron-Antagonisten (Progesteron und Aldadiene-K) zu einem akuten, deutlichen Blutdruckabfall führten.

I.9. Unterschiede zwischen pA und sekundärem Aldosteronismus hydropischer Erkrankungen:

Der Unterschied per definitionem besteht darin, daß der pA sich als Krankheitseinheit auf einer spontan einsetzenden, der normalen Regulation entglittenen Aldosteronüberproduktion aufbaut, während der sekundäre Aldosteronismus eine reaktiv einsetzende Aldosteronüberproduktion darstellt. Folgerichtig führt beim pA die Entfernung des aldosteronüberproduzierenden Adenoms zur Heilung. Beim sekundären Aldosteronismus müßten die kardiale, renale, hepatische und andere Grundkrankheiten geheilt werden, um den gegenregulatorischen Hyperaldosteronismus zu unterbinden. Die Ausschaltung der Aldosteronquelle kann nur gewisse Teilaspekte der betreffenden Erkrankung zum Verschwinden bringen. Klinisch sehr charakteristisch ist die unterschiedliche Regulation des Wasser- und Mineralhaushaltes: Beim Conn-Syndrom wird die Polyurie durch Polydipsie ausgegli-

chen; die Wasserbilanz ist im Gleichgewicht (die Ausdehnung des extracellulären Raumes überschreitet den Normbereich nicht). Ödeme sind beim pA nur als Ausnahme zu finden. Beim sekundären chronischen Aldosteronismus sieht man Oligurie und Wassereinlagerung in Form von Ergüssen und Ödemen; eine auffällige Polydipsie besteht meist nicht; die Wasserbilanz ist positiv. Beim pA findet man bei normaler Natrium-Zufuhr weitgehend normale Natrium-Ausscheidung im Urin; beim sekundären Aldosteronismus jedoch finden sich unter gleichen Bedingungen minimale Natriurie, d. h. renale Natrium-Retention. Beim pA ist die kaliumeliminiierende Aldosteronwirkung sehr stark ausgeprägt: Eine Hyperkaliurie trotz niedriger Serum-Kalium-Spiegel ist die Regel. Beim sekundären Aldosteronismus besteht meist kein renaler Kalium-Verlust. Wahrscheinlich gelangen beim sekundären Aldosteronismus infolge einer schon proximal gesteigerten Natrium-Rückresorption nur wenig Natrium-Ionen an den im distalen Nephron gelegenen Ort des aldosteronabhängigen Natrium-Kalium-Austausches, während beim pA normale Mengen oder mehr Natrium-Ionen in diese distal-tubulären Nephronabschnitte der aldosteronabhängigen Ionenaustauschvorgänge gelangen. Weitere, jedoch nicht sicher bekannte Bedeutung haben die steroidunabhängigen Natrium-Retentionsmechanismen, wie Veränderung des Glomerulumfiltrates, der Filtrationsfraktion, des Nierenvenendruckes und auch der intrarenalen Blutverteilung.

K. Differentialdiagnose.

Im Kapitel "Diagnose" wurde darauf hingewiesen, daß der pA-Patient nicht mit dem aus Tabellen gewonnenen vollständigen Bild von Symptomen und Befunden, dem sogenannten Vollbild, beim Arzt erscheinen muß. Die Konstellationen können sehr verschieden sein. Deshalb ist die Beschreibung einiger differentialdiagnostisch wichtiger Gruppen unerlässlich.

K.1. Induzierter primärer Aldosteronismus:

K.1.1. Die eine Untergruppe des induzierten pA, der "Kongenitale Aldosteronismus" ist durch einige Besonderheiten gekennzeichnet. Als Unterschiede zum

"autonomen pA" fanden sich bei einer Gruppe von 9 Patienten: 1. Keine NNR-Adenome, sondern normale oder hyperplastische NNR. 2. Eine Dominanz des männlichen Geschlechts, 6 männliche und 3 weibliche Patienten, bei einer Altersbreite von 9 - 23 Jahren. 3. Bei 7 Patienten eine Polyurie und Polydipsie, die schon in der frühen Kindheit begonnen hatte. Bei einigen Patienten waren auch tetanische Zeichen aus der frühen Kindheit bekannt. 4. Bei 5 Patienten lag ein maligner Hochdruck mit Papillenödem vor. 5. Subtotale oder totale bilaterale Adrenalectomie führte in 55 % dieser Fälle zur Heilung und in 33 % zu einer weitgehenden Besserung der Symptome. 6. Postoperativ waren diese Patienten auffallend empfindlich gegen Mineralocorticoide. Die Substitution mußte sehr vorsichtig erfolgen, um das Wiederauftreten präoperativer Symptome zu vermeiden. Ätiologisch werden bei dieser Gruppe intraadrenale Enzymdefekte (es würde sich dann ebenfalls um einen autonomen pA handeln) oder, wegen der Häufigkeit neurologischer Befunde und/oder frühkindlicher Hirnerkrankungen, zentralnervöse oder hormonale Steuerungsdefekte diskutiert.

K.1.II. Die zweite Untergruppe des induzierten pA wird gebildet von erwachsenen Patienten, die sich durch folgende Besonderheiten auszeichnen (aus einer Gruppe von 30 Patienten): 1. Die pathologisch-anatomische Untersuchung ergab bei 17 Patienten noduläre und diffuse Hyperplasie, bei 6 Patienten normale NNR. (Über die NNR bei den restlichen 7 Patienten war nichts ausgesagt.) 2. In der Geschlechtsverteilung überwogen die Männer mit etwa 73 %. 3. Postoperativ normalisierten sich der Blutdruck bei 50 %, besserte sich bei 40 % und blieb unverändert bei 10 %. Die Elektrolyte normalisierten sich bei 80 %. In allen sonstigen Symptomen und Befunden wichen die Patienten mit sogenanntem induziertem pA nicht vom Bild des autonomen pA ab.

K.2. Die essentielle Hypertonie mit sekundärem Hyperaldosteronismus ist scharf zu trennen vom pA durch die Bestimmung der Reninkonzentration im Serum, der beim pA stark erniedrigt oder nicht nachweisbar ist, und bei essentieller Hypertonie erhöht sein soll (Conn 1965). Da die Bestimmung des Renin noch speziell dafür eingerichteten Labors vorbehalten bleibt, wird sie nur sel-

ten zur Differentialdiagnose herangezogen werden können. Die Abgrenzung der unkomplizierten essentiellen Hypertonie mit sekundärem Hyperaldosteronismus ist jedoch nicht schwierig, da bei ihr nicht die starken Elektrolytveränderungen des pA zu erwarten sind.

K.3. Die maligne Hypertonie zeigt ebenfalls einige Parallelen zum pA. Nach verschiedenen Statistiken fanden sich bei 30 - 95 % der Patienten mit malignem Hypertonus eine (zum Teil stark) erhöhte Aldosteronexkretion und bei 50 % eine Hypokaliämie und Nykturie. Der Hyperaldosteronurie entspricht häufig eine bilaterale, oft noduläre Hyperplasie der NNR. Der erhöhte Aldosteronspiegel ist wahrscheinlich über das Renin-Angiotensin-System hervorgerufen und wäre damit sekundär. Die Abgrenzung des pA gegen diese fortgeschrittene und maligne Hypertonieformen mit Hyperaldosteronismus, Hypokaliämie und auch Alkalose ist schwierig. Mit Hilfe einiger charakteristischer Zeichen wird eine Unterscheidung erleichtert: 1. Beim Conn-Syndrom hat man bisher den accelerierten klinischen Verlauf erst bei 2 kürzlich beschriebenen Fällen beobachtet. 2. Bei maligner Hypertonie findet man häufig eine Hyponatriämie, beim Conn-Syndrom sehr selten. 3. Die Hypokaliämie und die Alkalose sind beim malignen Hypertonus weniger ausgeprägt als beim pA. 4. Die Aldosteronurie scheint beim malignen Hypertonus höher zu liegen als beim pA. 5. Beim pA scheint das Plasmavolumen immer an der oberen Normgrenze zu liegen, dagegen ist es beim malignen Hochdruck normal oder erniedrigt. 6. Die Proteinurie kann beim malignen Hochdruck oft beträchtliche Ausmaße annehmen, während sie beim pA nur selten stärkere Grade aufweist.

K.4. Aus der Reihe von Patienten, bei denen Nierenerkrankungen ein Hochdruckleiden bedingen, wurde eine Gruppe herausgeschält, bei der eine einseitige Nierenarterienstenose ein Conn-Syndrom simulierte. Die Stenosen waren durch Thromben, Aneurysmen, aberrierende Gefäße und extraadrenale Phäochromocytome verursacht worden. Die Abgrenzung gegen den pA wird in solchen Fällen meistens durch eine Renovasographie und seitengetrennte Harnuntersuchungen möglich sein. Allerdings wird manchmal eine Klärung erst durch die Operation

erfolgen, wie der Fall der 16-jährigen Patientin von Hänze und Mitarbeitern (1962, 1963) zeigte, bei der nach der klinischen Diagnose eines Conn-Syndroms bei der Operation ein stummes Phäochromocytom zwischen Nierenarterie und Nierenvene gefunden wurde. Nach Entfernung des Tumors schwanden alle Symptome, die auf ein Conn-Syndrom gedeutet hatten. Eine Nierenarterienstenose wird man in Erwägung ziehen müssen, wenn ein Hypertonus und Hyperaldosteronismus sich schnell bei einer bisher normalen Person entwickeln, oder, wenn eine bisher benigne Hypertonie akut in eine maligne umschlägt. Es sind auch einige Patienten beschrieben, bei denen ein pA und ein durch renale Ischämie bedingter sekundärer Hyperaldosteronismus nebeneinander vorkamen (Laidlaw und Mitarbeiter: Zit. nach Koczorek 1964, Eales 1959, Hoet 1960).

K.5. Eine weitere Gruppe von Patienten mit Hypertonie und Hypokaliämie sind diejenigen Hypertoniker, die einer dauernden diuretischen Therapie mit Thiaziden unterliegen. Bis zu 25 % dieser Hypertoniker entwickelten unter dieser Therapie eine signifikante Hypokaliämie durch erhöhte Kalium-Ausscheidung im Urin. Genaue Anamnese und erneute Untersuchung nach Absetzen des Thiazidpräparates bei normaler Kost führt zur Diagnose. Durch diese Therapie mit Thiaziden wurden andererseits einige Kranke mit aldosteronproduzierenden Adenomen der NNR entdeckt, da unter der Kalium-Mehrausscheidung bereits nach wenigen Tagen eine typische Muskelsymptomatik verstärkt auftrat. Thiazidverabreichung kann demnach als Provokationstest verwendet werden.

K.6. Hypokaliämie können auch durch primär renale Kalium-Verluste entstehen. Dieses Bild läßt sich aber leicht vom pA trennen, da es durch Acidose, Hyponatriämie, Hypovolämie und vermindertes austauschbares Körper-Natrium gekennzeichnet ist. Diese kaliumverlierenden Nephropathien können von mineralocorticoidbedingten Kalium-Verlusten auch mit Hilfe der Spirolactone unterschieden werden. Bei primär renalen Kalium-Verlusten zeigen die Spirolactone keine Wirkung, während sie bei primär aldosteronbedingten Kalium-Verlusten die Aldosteronwirkung blockieren und damit die Kalium-Ausscheidung vermindern.

K.7. Auch die Salzverlust-Nephritis ist in der Differentialdiagnose zu erwähen, kann sie doch, kombiniert mit einem pA, diesen überdecken oder sogar das Bild der Elektrolytwerte ins Gegenteil verkehren. Es ist wichtig, daran zu denken, da bei 10 % von 65 pA-Patienten, bei denen eine Nierenbiopsie vorgenommen worden war, eine histologisch gesicherte chronische Pyelonephritis gefunden wurde.

K.8. Schließlich gehören die Mischendokrinopathien in das Feld der Differentialdiagnose:

K.8.I. Eine Gruppe von Patienten zeigt ganz das Bild des pA, mit Ausnahme der meistens leicht erhöhten 17-Hydroxy-Steroide und 17-Keto-Steroide. Pathologisch-anatomisch liegt ein NNR-Carcinom vor. Diese Patienten sind sehr selten; bis 1964 wurden nur 8 beschrieben. Die Krankheitsdauer dieser Gruppe betrug im Durchschnitt nur 3 1/2 Jahre.

K.8.II. Unschwierig ist die Unterscheidung des pA vom Cushing-Syndrom mit Hypokaliämie und Hyperaldosteronismus. Die erhöhten 17-OH-Steroide des Cushing-Syndrom trennen dieses klar ab.

K.8.III. Mischbilder des pA mit weiteren Endokrinopathien sind möglich. So wurden vereinzelt Fälle beschrieben, die ein AGS ohne Salzverlust mit stark vermehrter Aldosteronausscheidung verbanden.

K.8.IV. Kennedy und Mitarbeiter (zit. nach Koczorek 1964) beschrieben das kombinierte Auftreten einer Hyperplasie des corpus pineale und einer Thyreotoxikose zusammen mit dem klinischen Bild eines pA. Die Nebennieren waren histologisch unauffällig.

K.9. Eine extraadrenale Aldosteronproduktion wurde bei einem 9-jährigen Mädchen gefunden, die als pubertas praecox verbunden mit pA diagnostiziert wurde. Nach Entfernung eines Sertolizelltumors aus dem Ovar besserten sich beide

Bilder (Ehrlich und Mitarbeiter, zitiert nach Koczorek 1964). Auch ein Patient von Howard (zitiert nach Koczorek 1964) hatte möglicherweise eine extraadrenale Aldosteronproduktionsstätte, da nach subtotaler Adrenalectomie weiterhin große Mengen Aldosteron im Urin ausgeschieden wurden. Vielleicht war das Aldosteron aber auch im NNR-Rest verblieben; das ist nicht unwahrscheinlich, da kleine Aldosteronome mit großer Produktion beschrieben wurden.

K.10. Pseudo-Conn-Syndrom: Jenny und Mitarbeiter (1961) haben ein vom pA klinisch nicht zu unterscheidendes Krankheitsbild beschrieben, das bisher in wenigen Fällen vor allem im französischen Sprachraum beobachtet wurde. Es wird durch Lakritzenabusus hervorgerufen. Das wirksame Prinzip ist die Glycyrrhizinsäure. Louis und Conn (zitiert nach Koczorek 1964) haben schon früher gezeigt, daß die Glycyrrhizinsäure zu einer deutlichen Natriumretention führt, wenn sie peroral eingenommen wird. Parenteral war sie jedoch unwirksam. Die Autoren schlossen daraus, daß dieser Stoff in der Leber in eine salzaktive Substanz umgewandelt werde. Salassa und Mitarbeiter (zitiert nach Koczorek 1964) fanden einen deutlichen renalen Antagonismus zwischen der Glycyrrhizinsäure und Aldactone, womit ein weiterer Hinweis auf die mineralocorticoiden Eigenschaften der Substanz zutage trat. In welche wirksame Form die Säure verwandelt wird, ist unbekannt. Aldosteron ist es nicht, da sowohl die Aldosteronurie als auch die Aldosteronsekretionsrate bei einigen daraufhin untersuchten Patienten stark erniedrigt waren.

K.11. Pseudoaldosteronismus von Liddle (zitiert nach Koczorek 1966/2): Liddle hat 1964 ein Krankheitsbild beschrieben, das durch Hypertension, Hypokaliämie und subnormale Aldosteronsekretion gekennzeichnet und durch eine familiäre Nierenerkrankung bedingt ist. Eine klinische Trennung vom pA ist nicht möglich. Als differentialdiagnostisches Kriterium kommt neben der subnormalen Aldosteronsekretion vielleicht noch das Ansprechen des Pseudoaldosteronismus von Liddle auf Triamteren in Frage, das hier zu einer Natrium-Mehrausscheidung und einer Verminderung der Kaliurie führt, während die Aldosteron-Antagonisten hier nur einen geringen oder gar keinen Effekt auf die Elektrolytstörung zeigen.

L. Therapie.

L.1. Operative Therapie: Ein Patient, bei dem die Diagnose eines Conn-Syndroms durch klinische, biochemische und eventuell röntgenologische Befunde gesichert ist, muß dem Chirurgen überwiesen werden. Die operative Entfernung des hypersekretorischen NNR-Gewebes gilt als Therapie der Wahl. Nur durch die Operation läßt sich in einem hohen Prozentsatz eine Heilung erreichen und lassen sich so sekundäre irreversible renale und vasculäre Schäden vermeiden.

L.1.I. Bei Conn-Patienten, bei denen ein oder mehrere Adenome gefunden werden, wird man je nach Sitz, Anzahl und Größe des oder der Adenome eine einseitige oder beidseitige, subtotale oder totale Adrenalectomie vornehmen. Eine bloße Adenomektomie genügt nur in wenigen, günstigen Fällen.

L.1.II. Findet man eine bilaterale Hyperplasie, so wird man je nach dem Ausmaß der Veränderung eine bilaterale subtotale oder eine einseitige totale und gleichzeitig kontralateral eine subtotale Adrenalectomie durchführen. Manchmal wird eine totale Entfernung beider Nebennieren notwendig sein.

L.1.III. Findet man augenscheinlich normale NNR vor und ist an der klinischen Diagnose eines pA kein Zweifel, so ist nach Conn die Entfernung von 90 % der Nebennieren zu fordern. In einigen Fällen mit normaler NNR wurden jedoch bisher befriedigende Ergebnisse auch mit einer einseitigen totalen Adrenalectomie erreicht. Operationstechnisch sind immer die Zugangswege vorzuziehen, bei denen ein gleichzeitiger Zugang zu beiden Nebennieren möglich ist.

L.2. Mit diätetischen und medikamentösen Maßnahmen können die biochemischen und klinischen Befunde des pA zwar gut beeinflusst werden, jedoch wurde bisher über Dauererfolge noch nicht berichtet. Diätetischer Kochsalzentzug führt zu vermindertem renalem Kalium-Verlust, und zusätzliche hohe Kalium-Gaben können das Kalium-Defizit des Körpers vermindern. Auf diesem Wege kann es zu einer zeitweiligen Besserung des Krankheitsbildes kommen. Durch die auf solche Weise normalisierten Serum-Kalium-Spiegel wird jedoch die Aldosteron-

sekretion wieder gesteigert, so daß erneut ein übermäßiger Kalium-Verlust mit seinen Folgen eintritt.

L.3.I. Eine erfolgreiche Therapie ist diejenige mit Aldosteron-Antagonisten, wie Spirolactone. Die bisher längste, veröffentlichte Spirolactone-Behandlung eines Conn-Syndroms haben Callay und Mitarbeiter (1961) bei einem 39-jährigen Mann durchgeführt. Bis zum Zeitpunkt der Publikation verabreichten sie dem Patienten über 6 Monate täglich 600 - 800 mg Spirolactone mit sehr gutem Erfolg; nach 3 Monaten der Therapie war es auch zu einem Abfall des Hochdrucks von 180/110 mmHg auf 130/80 mmHg gekommen. Bei diesem Patienten hatte die Entfernung der histologisch normalen linken Nebenniere zu keiner Besserung der Befunde geführt und der Zustand des Patienten hatte die Exstirpation der rechten Nebenniere nicht mehr zugelassen. Die Exploration dieser Nebenniere intra operationem hatte keine tumorösen oder hyperplastischen Veränderungen ergeben. Jedoch ist auch angesichts des Persistierens des Krankheitsbildes ein kleines Aldosteronom der rechten NNR nicht ausgeschlossen. Auffällig war, daß unter der langdauernden Spirolactone-Medikation sich die vorher erhöhte Aldosteronurie normalisiert hatte, eine Reduktion der Spirolactone-Dosis aber sofort wieder einzelne Symptome und Befunde hervortreten ließ. Über kurzfristige Spirolactone-Gaben beim Conn-Syndrom ist bekannt, daß sich die aldosteronantagonistische Wirkung im gestörten Elektrolythaushalt meist schnell bemerkbar macht. So stieg bei 22 Patienten das Serum-Kalium innerhalb von 6 Tagen Therapie auf normale Werte. In einzelnen Fällen wurde dabei nur eine isolierte Wirkung auf die Kalium-Ionen oder auf die Natrium-Ionen beobachtet. Die Hypertonie wurde in keinem Fall beeinflusst, was bei der kurzfristigen Anwendung auch nicht zu erwarten war.

L.3.II. Der Aldosteron-Antagonist Progesteron wurde anscheinend beim Conn-Syndrom noch nicht verwendet; er wird jedoch vermutlich beim pA die gleiche Wirkung wie Spirolactone zeigen.

L.3.III. Auch über die Anwendung der neueren antikaliuretischen Diuretica Triamteren und Amilorid beim Conn-Syndrom liegen noch keine Veröffentlichun-

gen vor. Es ist jedoch denkbar, daß sie durch ihre kaliumretinierende Eigenschaft zumindest in der Operationsvorbereitung des Conn-Syndroms einen Platz finden werden.

1.3.IV. Über eine Therapie mit Antihypertonica wurde bei 30 Patienten - 21 Frauen, 9 Männer - mit autonomem pA berichtet: Sie war bei 5 Frauen und 4 Männern erfolgreich, bei 5 Frauen und 2 Männern nur schwach wirksam und bei 11 Frauen und 3 Männern unwirksam. Die Dauer der Erkrankung zum Zeitpunkt der antihypertensiven Therapie war ohne sichtbare Bedeutung für deren Erfolg oder Mißerfolg.

1.4. Operationsvorbereitung: Die wichtigste Aufgabe hierbei ist der präoperative Ausgleich des Kalium-Defizits. Das kann am besten durch eine kombinierte diätetisch-medikamentöse Behandlung erreicht werden, nämlich durch hohe Kalium-Gaben bei gleichzeitiger Natrium-Restriktion und durch intensive Spirolactone-Gaben.

1.5. Während und nach der Operation ist eine Steroidsubstitution ratsam, wegen der operativen Mitentfernung glucocorticoidproduzierenden NNR-Gewebes und wegen der bei Adenomen möglichen Atrophie der Restrinde. Neben der Substitution von Glucocorticoiden, die sich in ihrem Ausmaß nach dem Anteil des entfernten NNR-Gewebes richtet, muß auch, wenn die mineralaktive Wirkung der Glucocorticoide nicht ausreicht, eine Substitution mit Mineralocorticoiden erfolgen. Bei postoperativen Reaktivierungsversuchen atrophischen NNR-Gewebes wird man neben ACTH-Gaben heute auch an Angiotensin-Gaben denken.

M. Prognose.

Der postoperative Verlauf beim pA wird, abgesehen von der Ausdehnung des Eingriffs, der Operationsvorbereitung und der Elektrolyt- und Steroidsubstitution während und nach dem Eingriff wahrscheinlich durch das Ausmaß von präopera-

tiv manifesten Veränderungen an Gefäßen und Nieren bestimmt. Außerdem scheint die Prognose für Frauen und Männer und für die verschiedenen Gruppen des Conn-Syndroms verschieden zu sein.

M.1. Bei Patienten, die Adenome aufwiesen, sind die Erfolge der operativen Therapie in den meisten Fällen sehr gut: Die Normalisierung der biochemischen Veränderungen und der von ihnen verursachten Befunde und Symptome erfolgt sehr schnell, in wenigen Tagen bis 2 Wochen. Bei 122 (= 96 %) von 127 Frauen und Männern stellten sich in dieser Zeitspanne Normalwerte und Symptommfreiheit ein. Bei den restlichen 5 Patienten wurden die Befunde gebessert, jedoch nicht ganz normalisiert. Bei den Hochdruckbefunden kann man nicht ganz so günstige Ergebnisse erwarten; außerdem erfolgt die Rückbildung zu normalen Werten oft sehr langsam in mehreren Monaten. Eine Normalisierung des Blutdruckes stellte sich aus einer Sammlung von 108 Frauen und 37 Männern bei 72 Frauen (= 67 %) und bei 18 Männern (= 49 %) ein; eine Besserung des Blutdruckes trat bei 26 Frauen (= 24 %) und bei 15 Männern (= 40 %) ein; keine Besserung war bei 10 Frauen (= 9 %) und bei 4 Männern (= 11 %) zu sehen. (Abbildung 17) Es ist dabei jedoch zu berücksichtigen, daß die Beobachtung der Patienten möglicherweise nicht lange genug durchgeführt wurde; 64 Patienten mit Renormalisierung des Blutdruckes wurden zwischen 2 und 54 Monaten, 15 Patienten weniger als 2 Monate lang beobachtet. 18 Frauen und 4 Männer zeigten ein Schwanken des postoperativen Blutdruckes: Er fiel in Stunden bis Tagen auf normale oder subnormale Werte, stieg dann wieder um 20 - 80 mmHg, und fiel in Tagen bis Wochen zurück auf normale oder leicht erhöhte Werte.

Auffällig erscheint der Befund, daß von 14 Patienten, die zusätzlich zum Adenom noch eine Hyperplasie der Restrinde aufwiesen, der postoperative Blutdruck nur bei 3 Patienten (= 20 %) normalisiert wurde, und bei 11 Patienten (= 80 %) nur gebessert. Patienten mit Adenomen, die keine zusätzliche Hyperplasie der Restrinde hatten, zeigten dagegen folgendes Bild: Von 88 Frauen trat bei 64 (= 73 %) Normalisierung, bei 13 (= 15 %) Besserung und bei 11 (= 12 %) keine Besserung ein; und von 27 Männern trat bei 16 (= 60 %) Normalisierung,

Krankheitsdauer über 7 Jahre lag, war auch die postoperative Prognose des Blutdruckes schlechter, wobei nur 35 % Normalisierung zeigten, 50 % Besserung und 15 % keine Besserung. 2. Ein kleines Adenom in der verbliebenen Nebenniere wurde übersehen. 3. Es liegt zusätzlich noch eine vom pA unabhängige Hochdruckursache vor.

N. Todesfälle.

N.1. Von 225 Patienten mit autonomen pA starben präoperativ 5 Frauen und 2 Männer. Bei 2 Frauen war die Todesursache nicht angegeben worden, 1 Frau starb im diabetischen Koma, 1 durch paralytischen Ileus, 1 durch Nierenversagen. 1 Mann starb im akuten Lungenödem, 1 an cerebraler Blutung. Postoperativ verstarben 4 Patienten, alle weiblichen Geschlechtes. Bei 1 Frau war die Todesursache nicht angegeben worden, 1 starb zwei Tage nach der Operation durch Herzstillstand, 1 starb acht Tage nach der Operation mit Bauchsymptomen im Kollaps, 1 starb zwei Monate nach der Operation an einer Virushepatitis.

N.2. Von 30 erwachsenen Patienten mit induziertem pA starben präoperativ 1 Frau und 1 Mann im Lungenödem. Postoperativ starben 1 Frau drei Monate nach der Operation durch eine cerebrale Blutung, 1 Mann 36 Stunden nach der Operation an einem Myocardinfarkt, 1 Mann zwei Tage nach der Operation durch eine massive, diffuse Blutung und 1 Mann drei Monate nach der Operation durch einen Coronarverschluß.

Die Todesursachen cerebrale Blutung, Coronarverschluß, Nierenversagen, vielleicht auch diabetisches Koma und Lungenödem, die mit den krankhaften Vorgängen beim pA in direkte Verbindung gebracht werden können, unterstreichen die Bedeutung einer möglichst früh einsetzenden Therapie des pA.

O. Zusammenfassung.

Im Jahre 1954 berichtete Conn erstmals über ein von ihm neu erkanntes Krankheitsbild, das im typischen Fall durch Hypertonus, Poly-Nykturie, Muskelschwäche, Kopfschmerzen, hypokaliämische Alkalose und Hyperaldosteronurie gekennzeichnet ist. Die operative Entfernung von Adenomen der NNR führt in der Mehrzahl der Fälle zur Heilung der Krankheit. Dieses Krankheitsbild, das Conn-Syndrom, ist eine Krankheitseinheit, dessen klinische und biochemische Befunde wahrscheinlich die Folgen der adrenalen Aldosteronübersekretion sind. Conn hat das Krankheitsbild deswegen auch "Primären Aldosteronismus" genannt und es damit begrifflich gegen den reaktiven, sekundären Aldosteronismus bei hydropischen Erkrankungen abgegrenzt.

Im Laufe der Jahre wurden vom pA, der durch ein oder mehrere Adenome verursacht wird, zwei Gruppen von Patienten abgetrennt, die ein klinisch nahezu gleiches Bild bieten, aber deren NNR entweder hyperplastisch oder normal waren. Koczorek (1964) hat vorgeschlagen, die Gruppe des pA mit Adenomen als autonomen pA und die Gruppe des pA mit hyperplastischer oder normaler NNR als induzierten pA zu bezeichnen.

Die Erkennung der Krankheit ist in typischen Fällen leicht, kann aber durch Symptomarmut und Überlagerung durch andere Krankheiten erschwert werden. Zusätzlich ist die differentialdiagnostische Abgrenzung gegen andere Hochdruckformen, die mit Hypokaliämie und einem sekundären Aldosteronismus einhergehen, oft sehr schwierig. Die Wichtigkeit einer richtigen Erkennung des pA wird aber durch die günstige Prognose unterstrichen. In der vorliegenden Arbeit wurde daher versucht, aus der Analyse von über 200 in der Weltliteratur veröffentlichten Fällen von autonomem pA eine Übersicht über die Symptomen- und Befundkonstellation bei dieser Krankheit zu gewinnen, um damit die Diagnose und Differentialdiagnose zu erleichtern, da Renin-Bestimmungen, die das Conn-Syndrom, auch im normokaliämischen Stadium, eindeutig erkennen lassen, noch nicht routinemäßig in jedem Labor vorgenommen werden können.

Literatur

Alsted, G., Halberg, P.

Acta Med. Scand. CLXI, 487 (1958)

Potassium-losing nephritis - Primary aldosteronism.

Ask-Upmark, E., Hultén, O., Knutsson, F.

Acta Med. Scand. 174, 605 (1963)

The Conn-Syndrome, some diagnostic aspects.

Bailey, R. E., Slade, C. I., Lieberman, A. H., Luetscher, J. A.

J. Clin. Endocrin. Metab. XX, 457 (1960)

Steroid production by human adrenal adenomata and nontumorous adrenal tissue in vitro.

Barrett, P. K. M., Bayliss, R. I. S., Rees, J. R.

Proceed. Roy. Soc. Med., 28 (1958)

Conn's syndrome.

Barrett, P. K. M., Rees, J. R., Marrack, D.

Brit. Med. J., 1047 (1959)

Case of Conn's syndrome.

Bartter, F. C., Biglieri, E. G.

Ann. Int. Med. 48, 647 (1958)

Primary aldosteronism.

Bartter, F. C.

Clinical Use of Aldosterone Antagonists

The mode of action of Spirolactones and their use in the diagnosis of aldosteronism. Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, 1960.

Baulieu, E. E., De Vigan, M., Jayle, M. F.

Ann. Endocrin. 17, 88 (1956)

Recherche et mesure physicochimiques de l'aldostéronurie dans différents types d'hypercorticismes surrenaliens de l'adulte (hyperplasie et tumeurs).

Baulieu, E. E., Robel, P., Reinberg, A., Hioco, D., Wessels, A.

Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 5 et 6, 122 (1958)

Anomalies du metabolisme du sodium et du potassium au cours d'un cas d'hyperaldosteronisme primaire par adénome cortico-surrealien. Discussion du role de l'aldosterone.

Baulieu, E. E., Schlumberger, J., Jayle, M. F.

Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 5 et 6, 130 (1958)

Variations de l'aldosteronurie au cours d'un hyperaldosteronisme primaire par adenome cortico-surrealien. Effect de la charge en sodium, de l'ACTH, de l'extrait post-hypophysaire et du 9 -fluoro- -cortisol.

Baulieu, E. E., Robel, P., Siguer, F., Jayle, M. F.

J. Clin. Endocrin. Metab. XIX, 1081 (1959)

Metabolic observations in a case of pure primary hyperaldosteronism.

Bayer, J. M.

Der Chirurg 11, 519 (1961)

Zur operativen Behandlung des primären Aldosteronismus (Conn'sches Syndrom).

Benoit, F. L., Theil, G. B., Watten, R. H.

Metabol. 12, 1072 (1963)

Bernheim, P.

La presse med. 21, 807 (1960)

Surrenales lors d'hyperaldosteronisme.

Biglieri, E. G., Forsham, P. H.

Am. J. Med. XXX, 564 (1961/1)

Studies on the expanded extracellular fluid and the responses to various stimuli in primary aldosteronism.

Biglieri, E. G., Slaton, P. E. Jr., Forsham, P. H.

JAMA 178, 19 (1961/2)

Useful parameters in the diagnosis of primary aldosteronism.

Biglieri, E. G., Satoshi Hane, Slaton, P. E. Jr., Forsham, P. H.

J. Clin. Invest. 42, 516 (1963)

In vivo and in vitro studies of adrenal secretions in Cushing's syndrome and primary aldosteronism.

Bleha, O.

Sbornik Lek. 59, 256 (1957)

Primarni Aldosteronismus I.

Bleha, O.

Sbornik Lek. 59, 259 (1957)

Primarni Aldosteronismus II.

Böhm, P., Fritz, K. W., Bayer, J. M., Franken, F. H., Schade, A.

Dtsch. med. Wschr. 85, 1161 (1960)

Bonomo, L., Perrini, M.

Il Policlinico 67, 693 (1960)

Iperaldosteronismo primario da iperplasia unilaterale del surrene, con diabete.

Brill, G. C., Creamer, B., Mills, I. H., Pullan, J. M.

Brit. Med. J., 990 (1960)

Hyperaldosteronism, report of a case.

Brode, E., Grant, J. K., Symington, T.

Acta Endocrin. 41, 411 (1962)

A biochemical and pathological investigation of adrenal tissues from patients with Conn's syndrome.

Brooks, R. V., McSwiney, R. R., Prunty, F. T. G., Wood, F. J. Y.,

Am. J. Med. XXIII, 391 (1957)

Potassium deficiency of renal and adrenal origin.

Brown, J. J., et al.

Can. Med. Assoc. J. 90, 201 (1964)

Variations in plasma renin concentrations in several physiological and pathological status.

Brücke, H., Himmel, G., Probst, A., Schlamberger, H., Wagner, K.

Wien. klin. Wschr. 75, 135 (1963)

Brühl, W.

Polski Tyg. Lek. XIII, 861 (1958)

A case of primary aldosteronism recovered after unilateral adrenalectomy.

- Bucht, H., Bergström, J., Lindholmer, B., Wijnblad, H., Hökfelt, B.
 Acta Med. Scand. 176, 233 (1964)
 Catheterization of the left adrenal vein for contrast injection and steroid
 analysis in a case of Conn's syndrome.
- Callay, R., Mathis, P., Coudroux, P.
 Monogr. Soc. Med. Hop. Lyon, 131 (1961)
- Campell, C. H., Nicolaidis, N., Steinbeck, A. W.
 Lancet, 553 (1956)
 Adrenocortical tumour with hypokaliemia and flaccid muscle paralysis.
- Capers, T. H., Race, G. J.
 AMA Arch. Path. 69, 142 (1960)
 Primary aldosteronism without adrenal adenomata.
- Carey, L. C., Ellison, E. H.
 Arch. Surg. 82, 888 (1961)
 Primary hyperaldosteronism and related hypertension.
- Chalmers, T. M., FitzGerald, M. G., James, A. H., Scarborough, H.
 Lancet, 127 (1956)
 Conn's syndrome with severe hypertension.
- Chalmers, T. M.
 Postgrad. Med. J. 36, 198 (1960)
 Conn's syndrome.
- Chiung-Ming Chen, Hsueh-Fang Yang, Po-Hui Chen, Ching-Tsung Wu
 JFMA 60, 680 (1961) Taiwan
- Chobanian, A. V., Burrows, B. A., Hollander, W.
 J. Clin. Invest. 40, 416 (1961)
 Body fluid and electrolyte composition in arterial hypertension. II. Studies
 in mineralocorticoid hypertension.
- Conn, J. W.
 J. Lab. Clin. Med. 45, 3 (1955/1)
 Presidential address.

Conn, J. W.

J. Lab. Clin. Med. 45, 661 (1955/2)

Primary aldosteronism.

Conn, J. W., Louis, L. H.

Ann. Int. Med. 44 (1956)

Primary aldosteronism, a new clinical entity.

Conn, J. W.

JAMA 172, 1650 (1960)

Evolution of primary aldosteronism as a highly specific clinical entity.

Conn, J. W.

Arch. Int. Med. 107, 813 (1961/1)

Aldosteronism and hypertension.

Conn, J. W., Conn, E. S.

Rec. Prog. Horm. Res. 17, 389 (1961/2)

Primary aldosteronism versus hypertensive disease with secondary aldosteronism.

Conn, J. W.

JAMA 183, 775 (1963/1)

Aldosteronism in man.

Conn, J. W.

JAMA 183, 871 (1963/2)

Aldosteronism in man.

Conn, J. W., Cohen, L. E., Rovner, D. R.

JAMA 190, 213 (1964/1)

Suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism.

Conn, J. W., Knopf, R. F., Nesbit, R. M.

Am. J. Surg. 107, 159 (1964/2)

Clinical characteristics of primary aldosteronism from analysis of 145 cases.

Conn, J. W., Cohen, E. L., Rovner, D. R., Nesbit, R. M.

JAMA 193, 200 (1965/1)

Normocalemic primary aldosteronism.

Conn, J. W.

New Engl. J. Med. 273, 1135 (1965/2)

Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance.

Conn, J. W.

JAMA 195, 21 (1966)

Coppage, W. S., Island, D., Smith, M., Liddle, G. W.

J. Clin. Invest. 38, 2101 (1959)

Inhibition of aldosterone secretion and modification of electrolyte excretion in man by a chemical inhibitor of 11 β -hydroxylation.

Cortes, F., Shuman, C. R., Channick, B. J.

Am. J. Med. Scienc. 239, 324 (1960)

Primary aldosteronism, observation in 2 cases.

Crane, M. G., Vogel, P. J., Richland, K. J.

J. Lab. Clin. Med. 48, 1 (1956)

Observation on a presumptive case of primary aldosteronism.

Crane, M. G., Short, G., Peterson, J. E.

Am. J. Med. XXIV, 313 (1958)

Observation on a case of primary aldosteronism.

Crane, M. G., Holloway, J. E., Winsor, W. G.

Ann. Int. Med. 54, 280 (1961)

Aldosterone-secreting adenoma: a report of a case in a juvenile.

Crane, M. G., Harris, J. J., Holloway, J. E.

J. Lab. Clin. Med. 61, 51 (1963)

Exchangeable sodium and potassium in primary aldosteronism.

Cost, W. S., Vegter, J. J. M.

Acta End. 41, 571 (1962)

Quantitative estimation of adrenocortical hormones and their - ketolic metabolites in urine. (Method, normal values)

Cost, W. S.

Acta End. 42, 39 (1963)

Quantitative estimation of adrenocortical hormones and their -ketolic metabolites in urine. II. Pathological adrenocortical hyperfunction.

Danowski, T. S., Mateer

Clinical Endocrinology, Vol. IV, The Williams & Wilkins Co., Baltimore 1962,
Primary aldosteronism.

Davignon, J., Trembley, G., Nowaczynski, W., Koiw, E., Genest, J.

Acta End. 38, 207 (1961)

Parallel biochemical and histochemical studies of an adrenocortical adenoma from a patient with primary aldosteronism.

de Champlain, J. et al.

Proc. Assoc. Amer. Phys., (1965)

Factors controlling renin in man.

Dessertenne, F., Dubost, C., Wiart, J.-P., Legendre, M.

La presse med. 30, 1527 (1963)

Syndrome de Conn dû à un adénome surrénalien.

Dingman, J. F., Gaitan, E., Staub, M. C.

J. Clin. Invest. 38, 999 (1959)

Effects of vasopressin on electrolyte and water metabolism in primary aldosteronism.

Doorenbos, H., Cost, W. S., Vegter, J. J. M.

Ned. T. Geneesk. 105, 486 (1961)

Primair aldosteronisme.

Dustan, H. P., Corcoran, A. C., Page, I. H.

J. Clin. Invest. XXXV, 1357 (1956)

Renal function in primary aldosteronism.

Eales, L., Linder, G. C.

Quart. J. Med. XXV, 539 (1956)

Primary aldosteronism.

Eales, L., Linder, G. C.

Metab. 8, 445 (1959)

Potassium-losing pyelonephritis and malignant hypertension. A case report with balance studies.

- Ekman, H., Ernest, I., Hökfelt, B., Isakson, B., Sjögren, B.
 Acta Chir. Scand. 123, 509 (1962)
 Metabolic studies and determination of aldosterone secretion rate in a case of aldosteroma.
- Evans, B. M., Milne, M. D.
 Brit. Med. J., 1067 (1954)
 Potassium-losing nephritis presenting as a case of periodic paralysis.
- Favre, H., Junod, J. P., de Luna, J., Vaysse, J., Mery, J. P.
 Semaine Hop. 3, 185 (1964)
 A propos de deux nouveaux cas de syndrome de Conn.
- Ferri, F., Romanelli, R., Panesi, M.
 Schweiz. med. Wschr. 19, 503 (1959)
 Primärer Aldosteronismus und kleiner Kreislauf.
- Fine, D., Meiselas, L. E., Colsky, J., Oxenhorn, S.
 New Engl. J. Med. 256, 147 (1957)
- Flanagan, M. J., Gantt, C. J., McDonald, J. H.
 J. Urology 88, 111 (1962)
 Primary aldosteronism.
- Ford, H. C., Bluemle, L. W., Blakemore, W. S., Jeffers, W. A.
 Arch. Int. Med. 109, 109 (1962)
 Primary aldosteronism.
- Foye, L. V., Feichtmeir, T. V.
 Am. J. Med., 966 (1955)
 Adrenal cortical carcinoma producing solely mineralocorticoid effect.
- Fritz, K. W., Böhm, P., Franken, H. F.
 Dtsch. med. Wschr. 18, 950 (1963/1)
 Primärer Aldosteronismus und Nierenarterienstenose.
- Fritz, K. W., Böhm, P.
 Dtsch. med. Wschr. 31, 1505 (1963/2)
 Primärer Aldosteronismus.

Fukuchi, S.

Tohoku J. Exper. Med. 76, 365 (1961)

Contents of adrenocortical hormones in adrenal tissues in various endocrine disorders.

Fukuchi, S.

Tohoku J. Exper. Med. 77, 258 (1962)

Hypotensive effect of Sc-9420 on 3 cases of primary aldosteronism.

Gadrat, J., Delaude, A., Jorda, M.-F., Moreau, G.

Soc. Med. Hop. Paris, séance 6 avr. 1962

Syndrome de Conn avec adenome cortico-surrealien.

Gale, I., Jory, H. I., Mulligan, L., Woollen, J. W.

Am. J. Med. 28, 311 (1960)

Primary aldosteronism.

Garlington, L. N., Bailey, P. J.

Anesthes. 19, 661 (1958)

Primary aldosteronism: Anesthetic experience with two cases.

Garst, J. B. et al.

J. Clin. Endocrin. 20, 1351 (1960)

Aldosterone excretion in essential hypertension.

Genest, J., Koiw, E., Beauregard, P., Nowaczinski, W., Sandor, T., Brouillet,

L., Bolte, E., Verdy, M., Marc-Aurele, J.

Metab. 9, 624 (1960)

Electrolyte and corticosteroid studies in a 15 year old girl with primary aldosteronism and malignant hypertension.

Gilbert, F. I.

Hawaii Med. J. 21, 410 (1962)

Primary aldosteronism due to left adrenal adenoma.

Gilbert, J. W., Bell, N. H., Bartter, F. C.

Ann. Surg. 158, 195 (1963)

Primary aldosteronism; Diagnosis and surgical treatment.

Goldsmith, R. S., Meroney, W. H., Bartter, F. C.

J. Clin. End. Metab. 20, 1168 (1960)

Prominent peripheral edema associated with primary aldosteronism due to an adrenocortical adenoma.

Gordon, G. B., Eichenholz, A.

J. Lab. Clin. Med. 57, 257 (1961)

Unusual renal function associated with saluresis accompanying water loading in a case of primary aldosteronism.

Hänze, S., Kleinschmidt, A.

Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 68, Kongreß 1962

Conn'sche Syndrom bei extraadrenalem Phäochromocytom.

Hänze, S., Kleinschmidt, A., Stark, G.

Klin. Wschr. 5, 219 (1963)

Über das Syndrom des primären Hyperaldosteronismus bei Nierenarterien-drosselung.

Hébert, J. G., Koiv, E., Nowaczinski, W., Davignon, J., Biron, P., Boucher, R., Chretien, M., Genest, J.

L'Un. Med. Can. 92, 3 (1963)

Etudes sur l'hyperaldosteronisme primaire.

Hellem, A. J.

Acta Med. Scand. CLV, 271 (1956)

Primary aldosteronism.

Hewlett, J. S., McCullagh, E. P., Farrell, G. L., Dustan, H. P., Poutasse, E. F.

JAMA 164, 719 (1957)

Aldosterone-producing tumours of the adrenal gland.

Higgins, H. P., O'Sullivan, M.

Can. Med. Ass. J. 83, 1289 (1960)

Use of an aldosterone antagonist in the diagnosis of primary hyperaldosteronism.

Hökfelt, B.

Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 68. Kongreß 1962

Der primäre Aldosteronismus.

Hoet, J. J., Molineaux, L.

Acta End. XXXIII, 375 (1960)

Conn's syndrome: The effect of amphenone.

Holten, C., Petersen, V. P.

Lancet, 918 (1956)

Malignant hypertension with increased secretion of aldosterone and depletion of potassium.

Horton, R., Biglieri, E. G.

J. Clin. End. Metab. 22, 1187 (1962)

Effect of aldosterone on the metabolism of magnesium.

Hudson, B., Barnett, A. J., Bornstein, J.

Austral. Ann. Med. 6, 250 (1957)

Primary aldosteronism.

Jakobson, T.

Ann. Med. Int. Fenn. 50, 167 (1961)

Primary hyperaldosteronism and renal disease.

Jenny, M., Muller, A. F., Mach, R. S.

J. Suisse Med. 30, 869 (1961)

Hypokaliemie et alcalose par ingestion abusive d'extrait de réglisse (Liquorice) et d'eau bicarbonatée.

Kaplan, N. M.

New Engl. J. Med. 269, 1282 (1963)

Primary aldosteronism with malignant hypertension.

Kistler, H., Frawley, T. F.

J. Clin. Endo. Metab. 20 (1960)

Koczorek, K. R.

Internist, 32 (1964)

Primärer Aldosteronismus (Conn-Syndrom).

Koczorek, K. R.

Symposium über Triamteren, 8. Juni 1966

Differentialtherapeutische Überlegungen beim Einsatz von Triamteren.

Koczorek, K. R., Avenhaus, H.

Klin. Wschr., 848 (1966/2)

Der Einfluß von Aldosteron und Aldosteron-Antagonisten auf den Pressor-effekt von synthet. Angiotensin II bei primär chronischer NNR-Insuffizienz (M. Addison).

Kretchmer, N., Dickinson, A., Karl, R.

AMA J. Dis. Child. 94, 492 (1957)

Aldosteronism in a 9-year-old child.

Kretchmer, N., Dickinson, A., McNamara, H., Karl, R.

Pediatrics 23, 1115 (1959)

Primary aldosteronism in a 9-year-old child.

Krück, F., Liebermann, A. H., Slade, C. I., Luetscher, J. A.

Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 64. Kongreß 1958

Veränderungen der renalen Tubulusfunktion bei primärem Aldosteronismus.

Küchel, O., Schreiber, V., Kandrak, M. S.

Sbornik Lek. 59-9, 265 (1957)

Review of biological methods of estimation of mineralocorticoid activity in the urine and analysis of our results in a patient suffering from primary aldosteronism.

Kumagai, A., Yano, S., Takeuchi, N., Ueda, H., Nishino, K., Shimomura, A.

Endocrin. Japon. 10, 25 (1963)

Studies on the in vitro production of aldosterone and other corticoids in the adrenal adenoma of a primary aldosteronism.

Kumagai, A., Takeuchi, N., Ueda, H., Kotani, S., Yamamura, Y.

Endocrin. Japon. 11, 74 (1964)

The production of corticoids in normal and pathologic human adrenal slices and influences of ACTH and angiotensin II on corticoid production.

- Laragh, J. H., Ulick, S., Januszewicz, V., Deming, Q. B., Kelly, W. G.,
Lieberman, S.
J. Clin. Invest. 39, 1091 (1960/1)
Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension.
- Laragh, J. H., Ulick, S., Januscewicz, V., Kelly, W. G., Lieberman, S.
Ann. Int. Med. 53, 259 (1960/2)
Electrolyte metabolism and aldosterone secretion in benign and malignant
hypertension.
- Laragh, J. H.
Med. Clin. North Amer. 45, 321 (1961/1)
Aldosteronism and arterial hypertension.
- Laragh, J. H.
Circ. Res. IX, 792 (1961/2)
Relation of aldosterone secretion to hypertensive vascular disease.
- Lennon, E. J., Ruetz, P. P., Engstrom, W. W.
Am. J. Med. XXX, 475 (1961)
Reversal of diurnal rhythm in excretion of water and salt in primary
hyperaldosteronism.
- Liddle
Pers. Mitteilung an Conn (1965/1)
- Lieberman, A. H., Slade, C. I., Krück, F., Luetscher, J. A.
Clin. Res. VI (1958)
Secretion of corticosteroids other than aldosterone in Conn's syndrome.
- Louis, L. H., Conn, J. W.
Rec. Progr. Horm. Res. 17, 415 (1961)
Primary aldosteronism: Content of adrenocortical steroids in adrenal
tissues.
- Luetscher, J. A.
Lancet, 269 (1955)
Conn's syndrome.

McArthur, E., O'Donell, V. J.

Can. J. Biochem. Physiol. 41, 1955 (1963)

Formation of steroid hormones in the adrenal adenoma and adjacent adrenal tissue of a patient with primary aldosteronism.

Mach, R. S., Fanconi, A., Muller, A. F., Bernheim, P., Neher, R.

J. Suisse Med. 4, 98 (1959)

Hyperaldosteronisme avec hyperplasie adenomateuse des surrenales chez un hypertendu avec oedemes refractaires.

Mader, I. J., Iseri, L. T.

Am. J. Med. XIX, 976 (1955)

Spontaneous hypopotassemia, hypomagnesemia, alkalosis and tetany due to hypersecretion of corticosterone-like mineralocorticoid.

Maisterrena, J., Gonzales de Cossio, A., Fletcher, P. E.

Rev. Invest. Clin. Mexico IX, 255 (1957)

Adrenalectomia en un caso de hipertension arterial severa por probable aldosteronismo.

McCullagh, E. P.

Diabetes Vol 5, No 6, 443 (1956)

Primary aldosteronism and its relationship to diabetes mellitus.

Melby,

zitiert nach Conn (1965/1)

Miescher, P., Gsell, O., Nissen, R., Neher, R., Gloor, F., Suter, L.

Schweiz. med. Wschr. 8, 181 (1960)

Primärer Hyperaldosteronismus.

Milne, M. D., Muercke, R. C.

Proc. Roy. Soc. Med. 49, 883 (1956)

Primary aldosteronism.

Milne, M. D., Muercke, R. C., Aird, I.

Quart. J. Med. XXVI, 317 (1957/1)

Primary aldosteronism.

Milne, M. D., Muercke, R. C.

Brit. Med. Bull. 13, 15 (1957/2)

Potassiumdeficiency and the kidney.

Milne, M. D.

Brit. J. Urol., 353 (1963)

Conn's syndrome.

Minder, E. et al.

Schweiz. med. Wschr. 94, 622 (1964)

Miyake, T., Note, S., Kono, T., Nakano, Y., Iwai, K.

Transactions I, Nov. 1959, Kyoto

Studies on the treatment of hyperadrenocorticism.

Miyake, T., Imura, H., Muranaka, H.

Endocrin. Japon. 9, 223 (1962)

Plasma adrenocorticotrophic hormone in normal subjects and patients with endocrine disorders; with observations on the effect of adrenal steroids and adrenal 11 β -hydroxylase-inhibitors.

Moran, W., Goetz, F. C., Melby, J., Zimmermann, B., Kennedy, B.

Am. J. Med. 28, 639 (1960)

Primary hyperaldosteronism without adrenal tumor.

Mucio, G., Romanelli, R., Giomini, M. L.

Folia endocrin. 4, 407 (1957)

Sindrome di Conn - rilievi clinici e considerazioni fisiopatologiche.

Muller, A. F.

Dtsch. med. J. 11, 319 (1962)

Primärer und sekundärer Hyperaldosteronismus.

Muller, A. F., Manning, E. L., Hodler, J.

Schweiz. med. Wschr. 36, 1265 (1963)

Hypokaliämie, Aldosteronausscheidung und primärer Hyperaldosteronismus.

Nassim, J. R., Jory, H.

zitiert nach Muller, O'Connor: International Symposium on Aldosterone (Ayres, PJ, Garrod, O, Tait, SAS, Tait, JF: Primary Aldosteronism (Conn's syndrome).) I. & A. Ltd., London, 1958

North, J. D. K., Sims, F. H., Sayers, E. G.

Lancet, 618 (1961)

Primary aldosteronism.

Nowaczinski, W., Koiv, E., Genest, J.

Can. J. Biochem. Physiol. 40, 1779 (1962)

The isolation of 6 β -hydroxycorticosterone and its 11-dehydro-derivative from the adrenal gland, adrenal adenoma, and urine of a patient with primary hyperaldosteronism.

Örndahl, G., Hökfelt, B., Ljunggren, E., Hood, B.

Acta Med. Scand. 165, 445 (1959)

Two cases of primary aldosteronism.

Ortuzar, R., Croxatto, R., Thomsen, P., Gonzalez, J.

J. Lab. Clin. Med. 54, 712 (1959)

Effects of an acute salt load in a case of primary hyperaldosteronism before and nine months after surgical cure.

Ostrander, L. D. jr., Francis, T. jr., Haynes, N. S., Kjelsberg, M. O., Epstein, F. H.

Ann. Int. Med. 62, 1188 (1965)

Relationship of cardiovascular disease to hyperglycemia.

Pacovsky, V., Komarkova, A., Motlik, K.

Sbornik Lek. 59, 270 (1957)

Prispevek k Problematice Kaliopenicke Nefropatie u Primarniho Aldosteronismo.

Pedersen, J.

Ugeskr. Laeg. 125/45, 1586 (1963)

Binyrebarkadenom med hypersekretion af mineralokortikoider.

Peterson, R. E.

zitiert nach Bartter: Clinical Use of Aldosterone Antagonists. (Preliminary observations on aldosterone secretion in primary aldosteronism during the administration of Spirolactone.) Seite 24, 1960.

Relman, A. S., Schwartz, W. B.

J. Clin. Invest. 36, 923 (1957)

Electrolyte balance and acid-base-metabolism in primary aldosteronism.

Russell, G. F. M., Tucker, J. B., Fraser, J. D.

Scot. Med. J. 2, 403 (1957)

Potassium-losing nephritis and primary aldosteronism.

Russi, S., Blumenthal, H. T., Gray, S. H.

Arch. Int. Med. 76, 284 (1945)

Small adenomas of adrenal cortex in hypertension and diabetes.

Sagild, U., Anderson, V., Andreassen, P. B.

Acta Med. Scand. 169, 243 (1965)

Glucose tolerance and insulin responsiveness in experimental potassium depletion.

Salassa, R. M., Mattox, V. R., Rosevaer, J. W.

J. Clin. Endocrin. 22, 1156 (1962)

Sasano, N.

Tohoku J. Exper. Med. 73, 363 (1961)

Functional zonation of the human adrenal cortex with special reference to hyperadrenocorticism and aging process, and its significance in pathology.

Shamma, A. H., Goddard, J. W., Sommers, S. C.

J. Chron. Dis. 8, 587 (1958)

Study of adrenal status in hypertension.

Sherwin, R.

Am. J. Surg. 107, 136 (1964)

Present status of pathology of adrenal gland in hypertension.

Siguiet, F., Baulieu, E. E., Hioco, D., Betourne, C., Robel, P., Dubost, C.

Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris. 5-6, 113 (1958)

Premier cas francais d'hyperaldosteronisme primaire par adenome cortico-surrealien (syndrome de Conn).

Siguiet, F., Baulieu, E. E., Betourne, C., Hioco, D., Robel, R., Dubost, C.

Semaine Hop. 10, 603 (1960)

Le syndrome de Conn.

Simpson, S. A., Tait, J. F.

Endocrinology 50, 150 (1952)

Simpson, F. O., Barnett, A. J.

Austral. Ann. Med. 9, 188 (1960)

Primary aldosteronism - Conn's syndrome. Some observation on the effect of an aldosterone antagonist, Spirolactone and Vasopressine.

Skanse, B., Möller, F., Gydell, K., Johansson, S., Wulff, H. B.

Acta Med. Scand. CLVIII, 181 (1957)

Observations on primary aldosteronism.

Slaton,

zitiert nach Conn (1965/2)

Smithwick, R. H., Kinsey, D., Whitelaw, G. P.

New Engl. J. Med. 266, 160 (1962)

Surgical treatment of hypertension - primary aldosteronism.

Smithwick, R. H.

Am. J. Surg. 107, 178 (1964)

Sorce, R. C., Whitstone, W. E.

AMA Arch. Int. Med. 102, 131 (1958)

Primary aldosteronism with diabetes mellitus.

Streeten, D. H. P.

zitiert nach Moyer-Fuchs: Edema. (Primary and secondary aldosteronism: Definition and diagnosis). A Hahnemann Sympos. 1960: p. 21.

Streeten, D. H. P., Rapoport, A., Conn, J. W.

J. Clin. Endocrin. Metab. 23, 928 (1963)

Existence of a slowly exchangeable pool of body sodium in normal subjects and its diminution in patients with primary aldosteronism.

Symington, T.

Brit. J. Urol. XXV, 329 (1963)

The pathology of adrenal hyperactivity.

Therien, B., Mellinger, R. C., Caldwell, J. R., Howard, P. J.

Am. J. Dis. Child. 98, 90 (1959)

Primary hyperaldosteronism due to adrenal hyperplasia.

Tonutti, E., Bayer, J. M.

Endokrinologie 45, 276 (1963)

Beitrag zur Kenntnis der Struktur der NNR-Adenome und der NNR beim primären Aldosteronismus (Conn-Syndrom).

Torikai, T., Kobayashi, I., Fukuchi, S., Sato, T.

Transact. First Asia Oc. Reg. Cong. Endocrin. I, 37 (1959)

Primary aldosteronism: Report of five cases.

Torikai, T.

Int. Secr. Hypertension 38, 795

Aldosterone and hypertension.

Van Buchem, F. S. P.

Ann. Endocrin. 17, 239 (1956/1)

Aldosteronisme primaire.

Van Buchem, F. S. P., Doorenbos, H., Elings, H. S.

Lancet, 335 (1956/2)

Primary aldosteronism due to adrenocortical hyperplasia.

Van Buchem, F. S. P., Doorenbos, H., Elings, H. S.

Acta Endocrin. 23, 313 (1956/3)

Vereckei, I., Glaz, E., Oo, M., Sary, B.

Orvosi Hetilap 21, 752 (1959)

A Conn-syndromarol.

Wakisaka, G., Yamamoto, T., Inoue, T., Watanabe, M.

Jap. Arch. Int. Med. 6, 975 (1959)

Clinical observations on a case of primary aldosteronism.

Weaver, W. F., Salassa, R. M., Burchell, H. B.

Am. J. Med. Scienc. 238, 162 (1959)

An evaluation of the electrocardiogram and the acidity of the urine as a screening test for primary aldosteronism.

Wyngaarden

zitiert nach Danowski: Clinical Endocrinology, Vol. IV

Yamauchi, H., Biglieri, E. G., Hopper, J. H.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 107 (1961)

Blood volume and aldosterone secretion in hypertension and primary aldosteronism.

Zimmermann, B., Moran, W. H., Rosenberg, J. C., Kennedy, B. J., Frey, R. J.

Ann. Surg. 150, 153 (1959)

Physiologic and surgical problems in the management of primary aldosteronism.

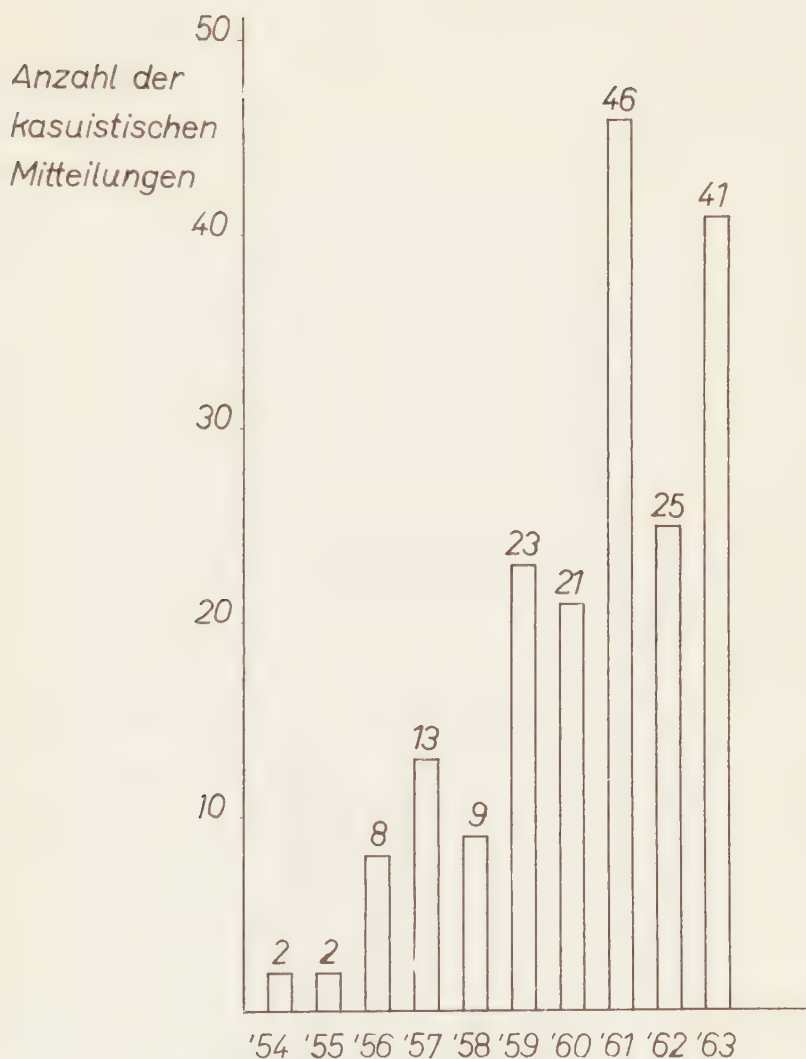


Abb.1 Anzahl der kasuistischen Mitteilungen
in den Jahren von 1954-1963.

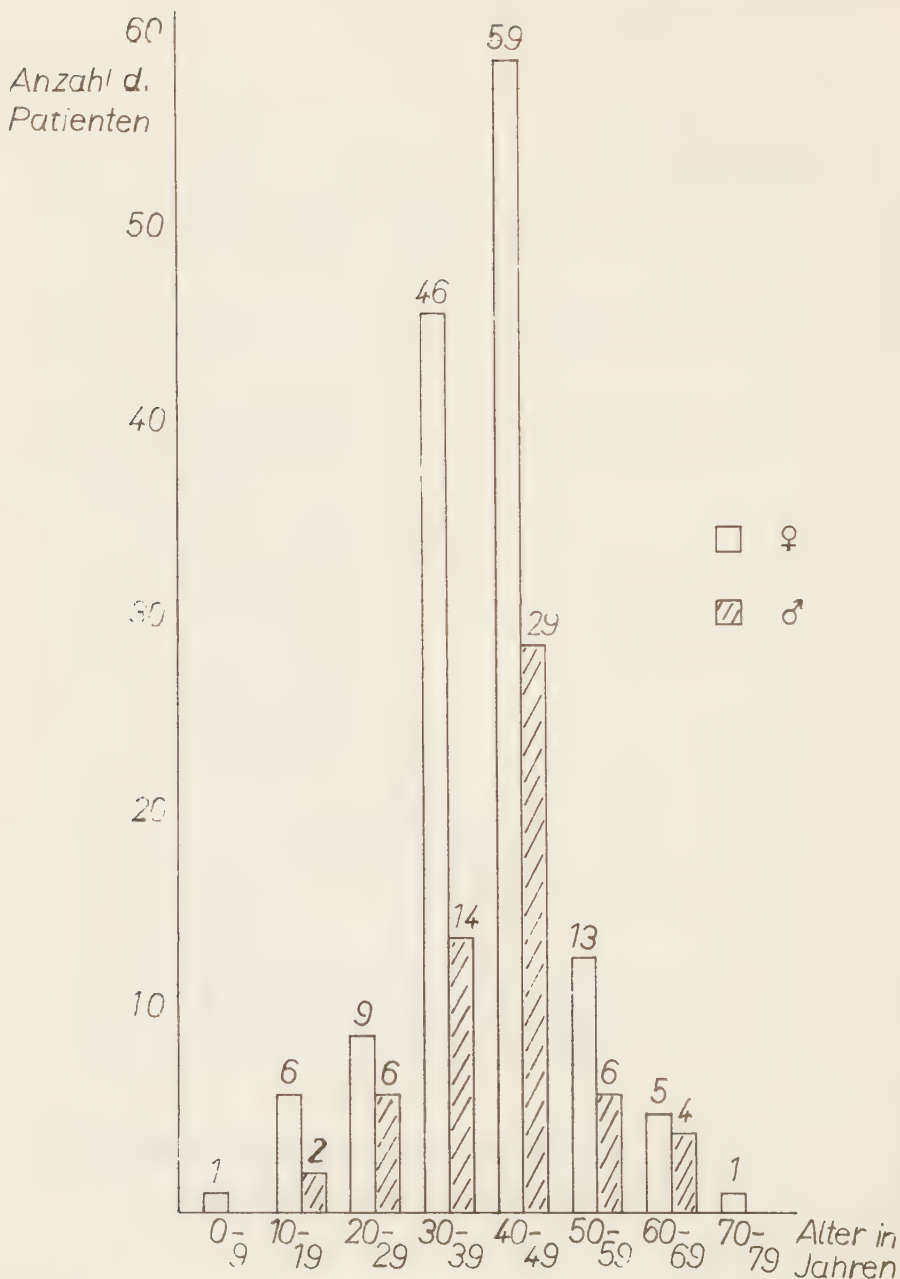


Abb. 2 Alters-Geschlechtsverteilung bei 201 Patienten
(140 ♀, 61 ♂) mit autonomem p. A.

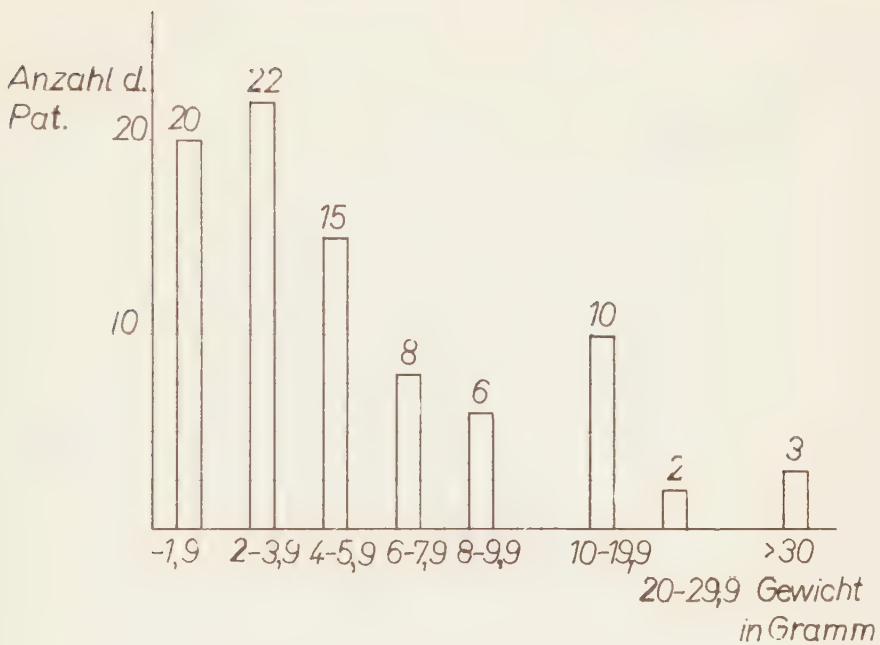


Abb.3 Adenomgewichte von 86 Patienten mit autonomem p.A.

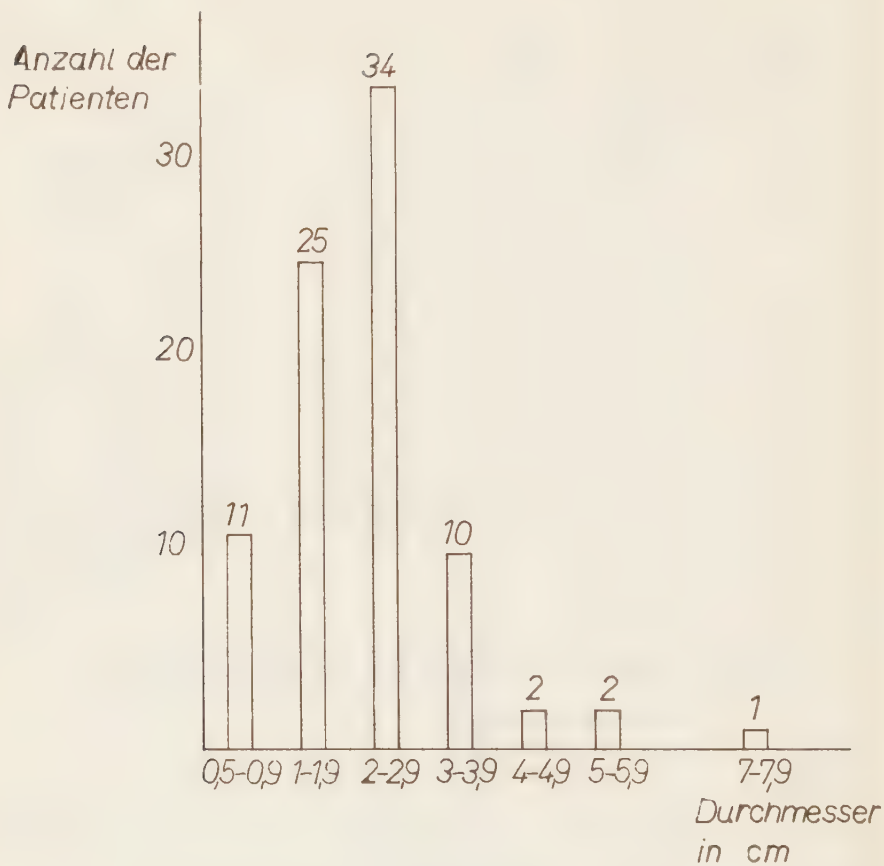


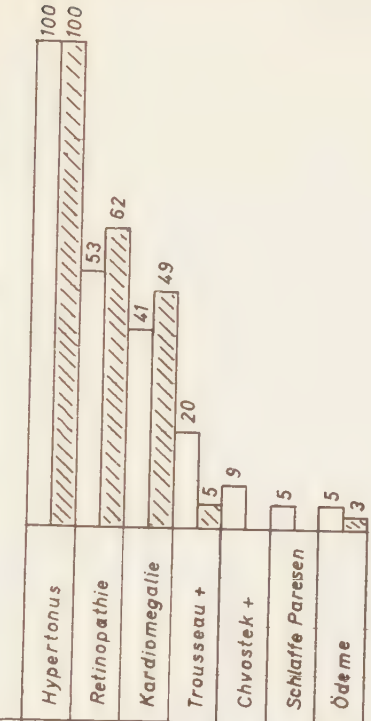
Abb.4 Adenomgrößen von 85 Patienten mit autonomem p.A.

Abb.5

Anamnestiche Symptome von
136 Patienten (97♀, 39♂) mit
autonomem p.A.



Klinische Befunde von
134 Patienten (97♀, 37♂) mit
autonomem p.A.



□ ♀
▨ ♂

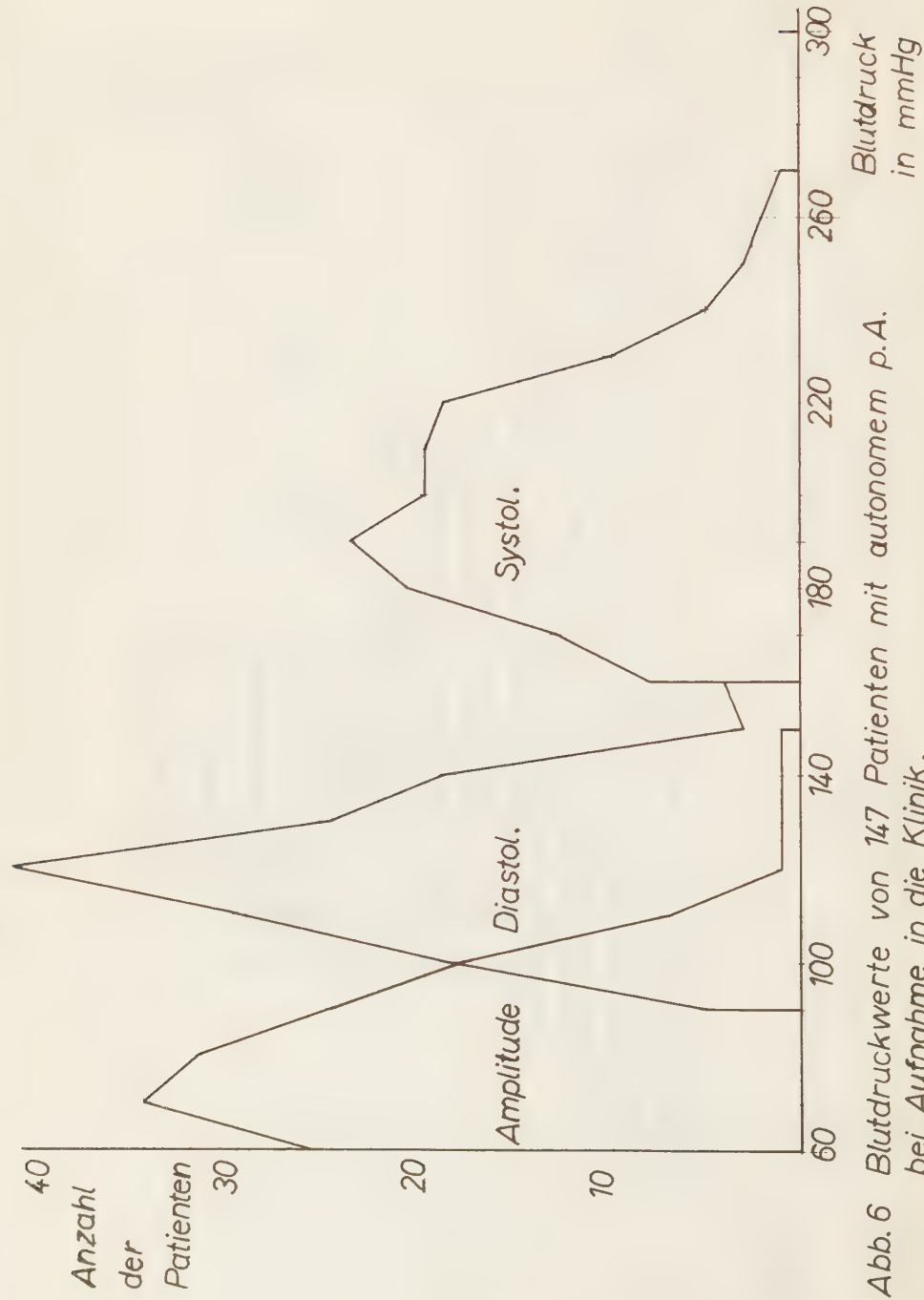


Abb. 6 Blutdruckwerte von 147 Patienten mit autonomem p.A. bei Aufnahme in die Klinik.

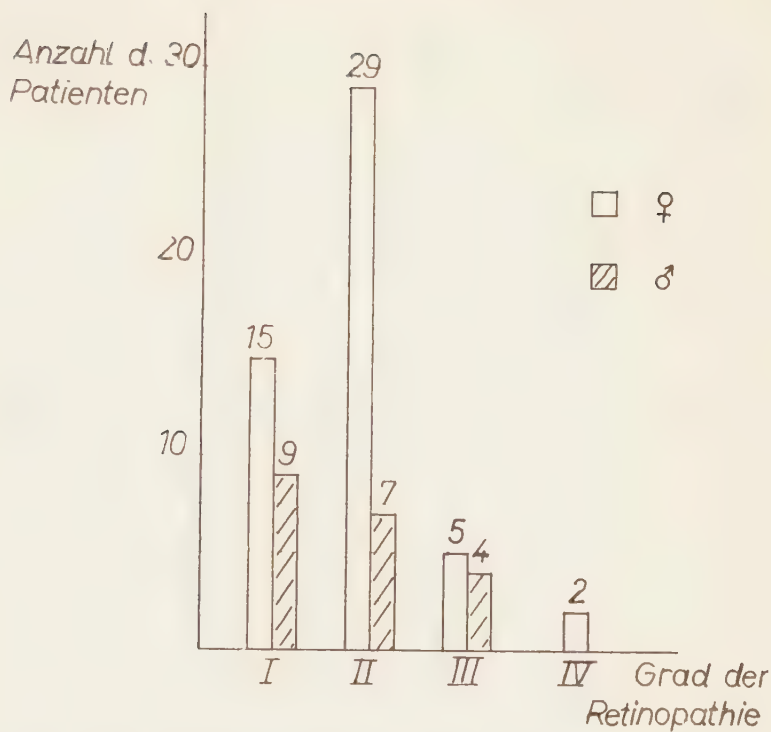


Abb.7 Grade der Retinopathie bei 71 Patienten mit autonomem p.A. (51 ♀, 20 ♂).

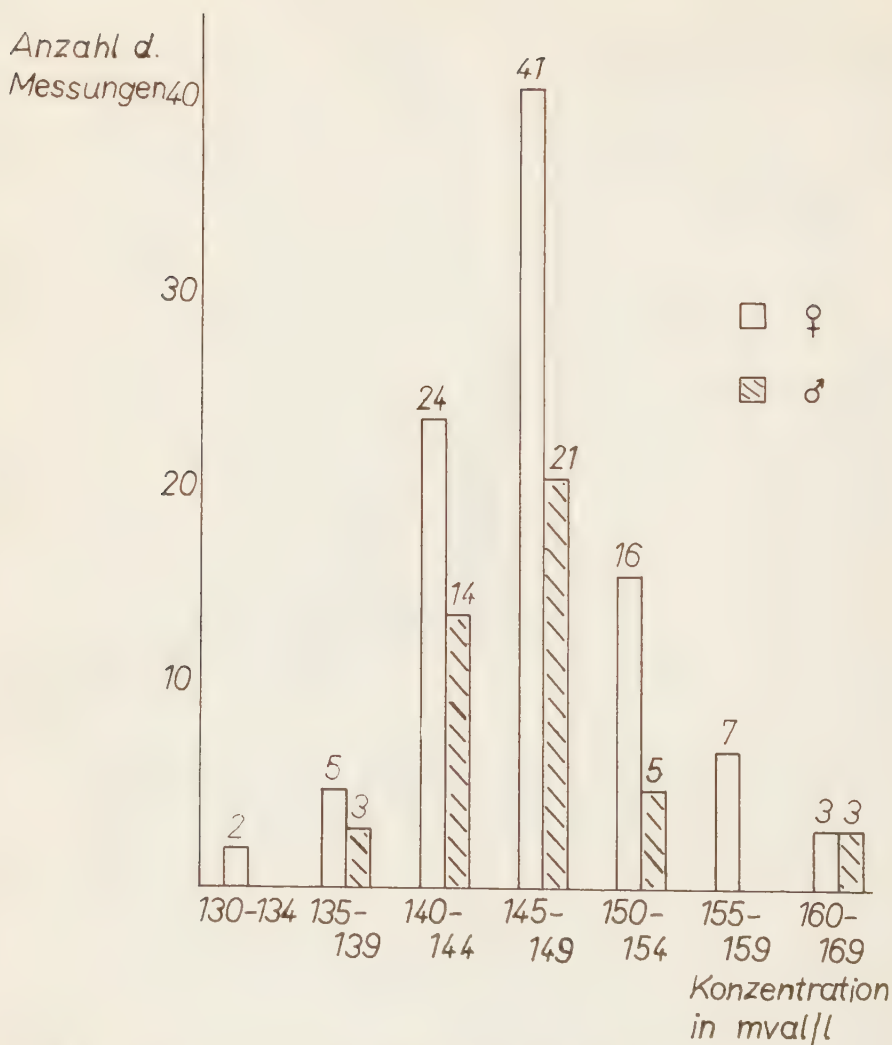


Abb. 8 Serum-Natrium-Werte von 144 Messungen an 107 Patienten mit autonomem p.A. (73 ♀, 34 ♂).

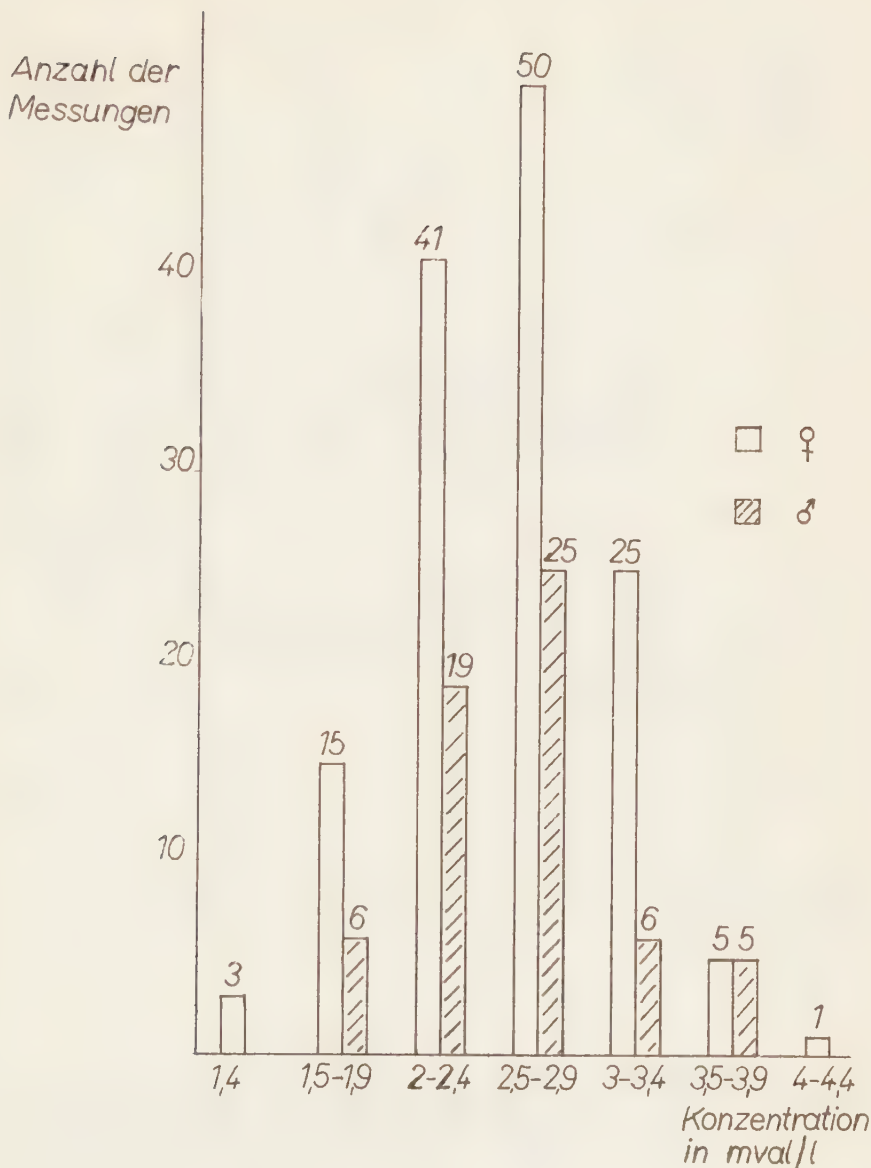


Abb 9 Serum-Kalium-Werte von 201 Messungen an 150 Patienten mit autonomem p.A. (106 ♀, 44 ♂).

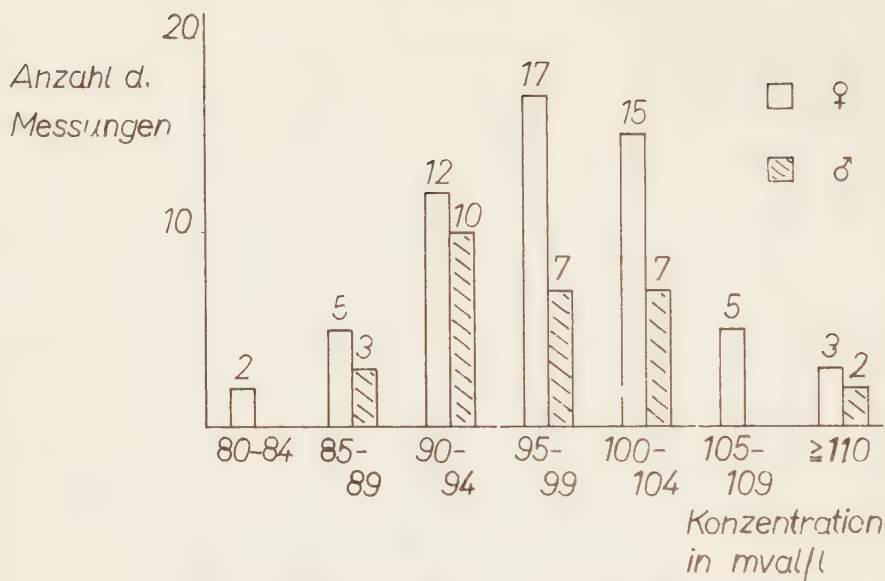


Abb. 10 Serum-Chlorid-Werte von 88 Messungen an 75 Patienten mit autonomem p.A. (51 ♀, 24 ♂).

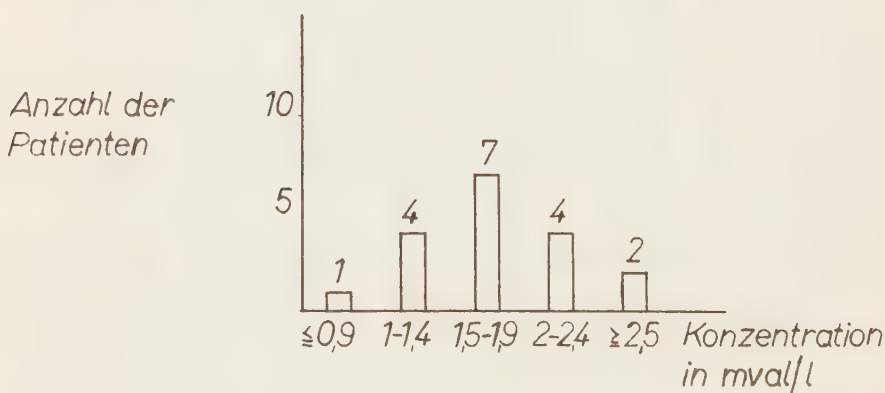


Abb. 12 Serum-Magnesium-Werte von 18 Patienten mit autonomem p.A.

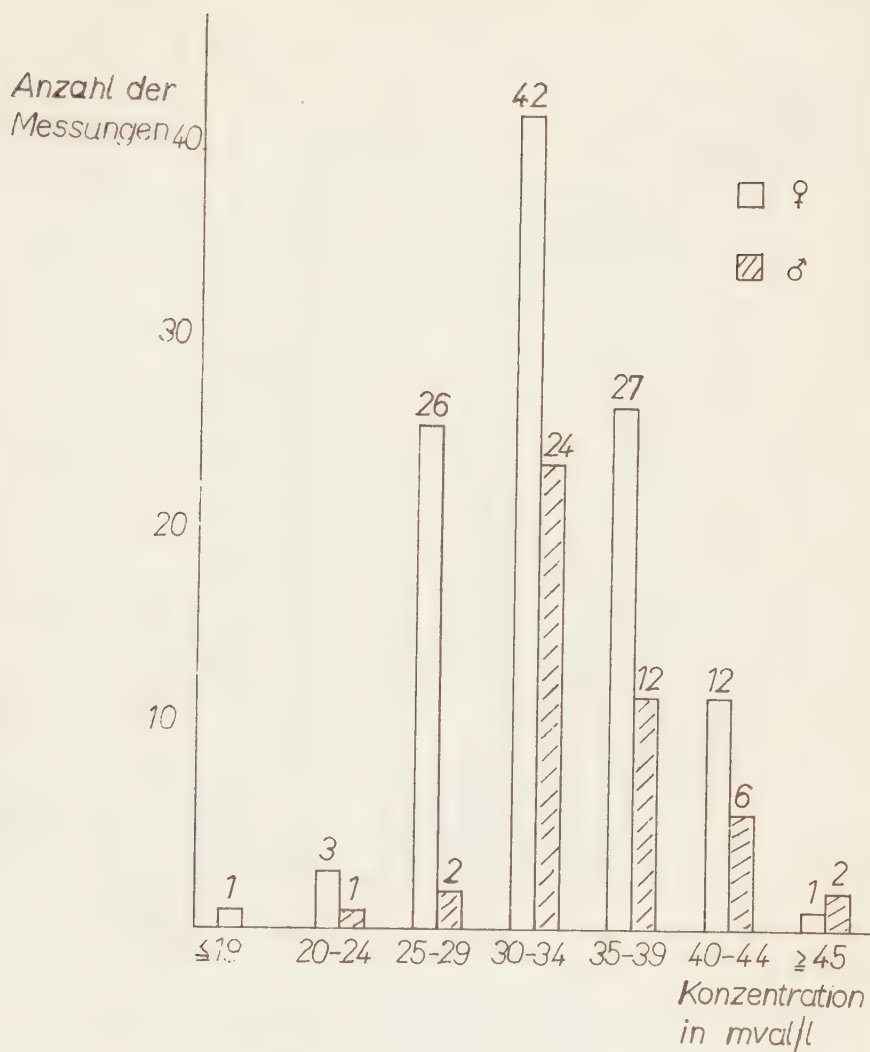


Abb. 11 Serum-Bicarbonat-Werte von 159 Messungen an 133 Patienten mit autonomem p.A. (95 ♀, 38 ♂).

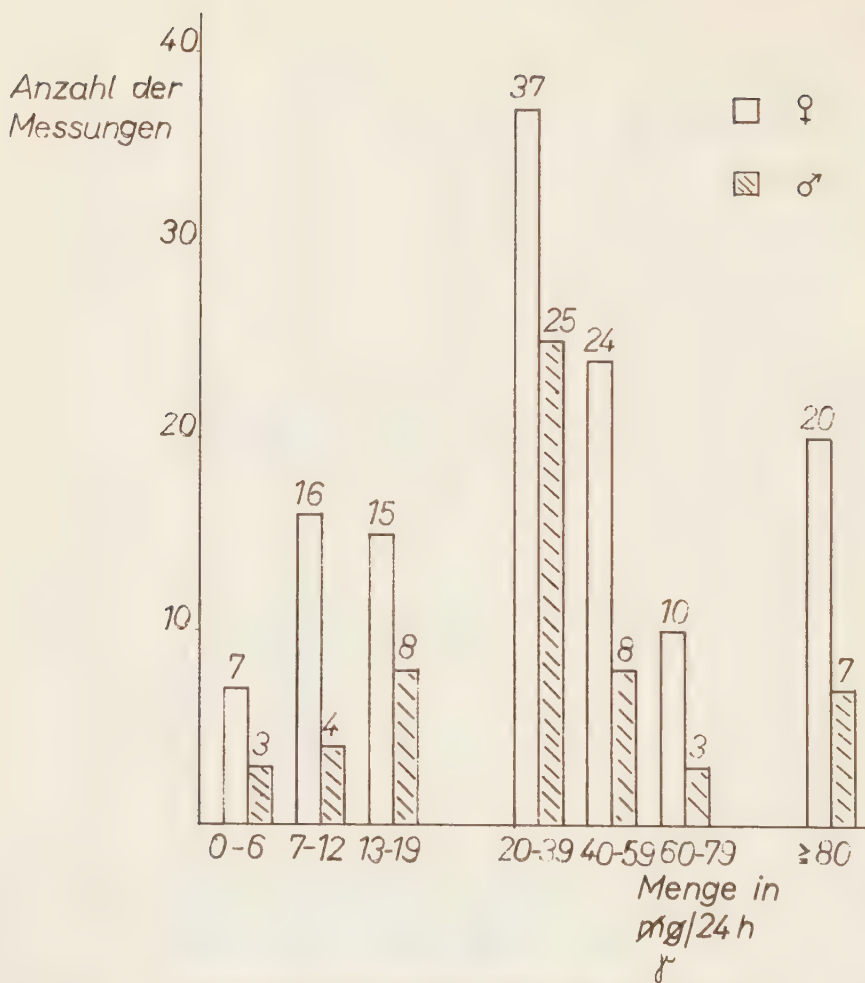


Abb. 13 Aldosteron-Exkretion. 187 Messungen an 115 Patienten mit autonomem p.A. (79 ♀, 36 ♂).

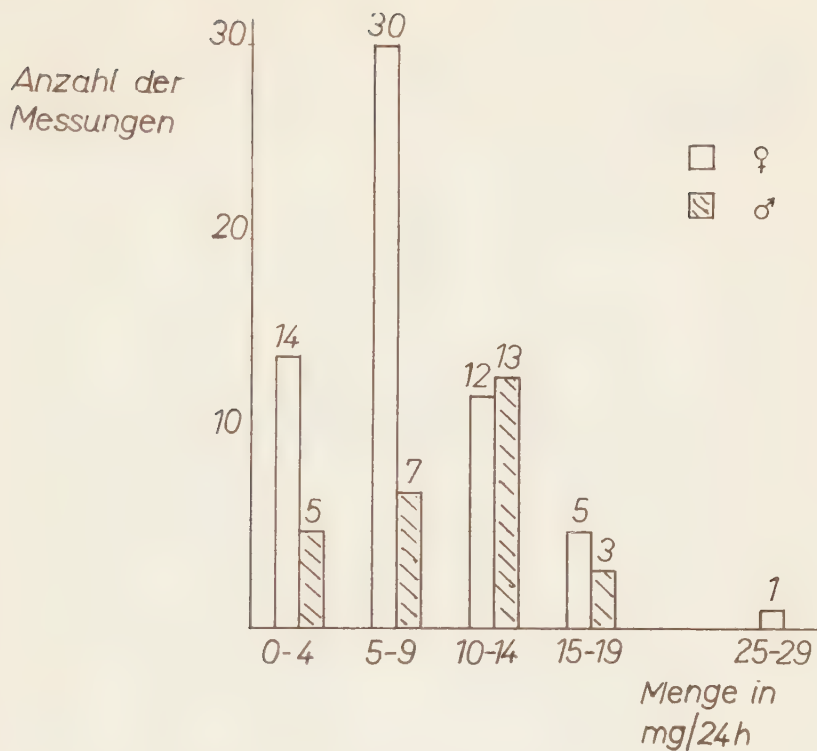


Abb. 14 17-Ketosteroid-Exkretion. 90 Messungen an 64 Patienten mit autonomem p.A. (43 ♀, 21 ♂).

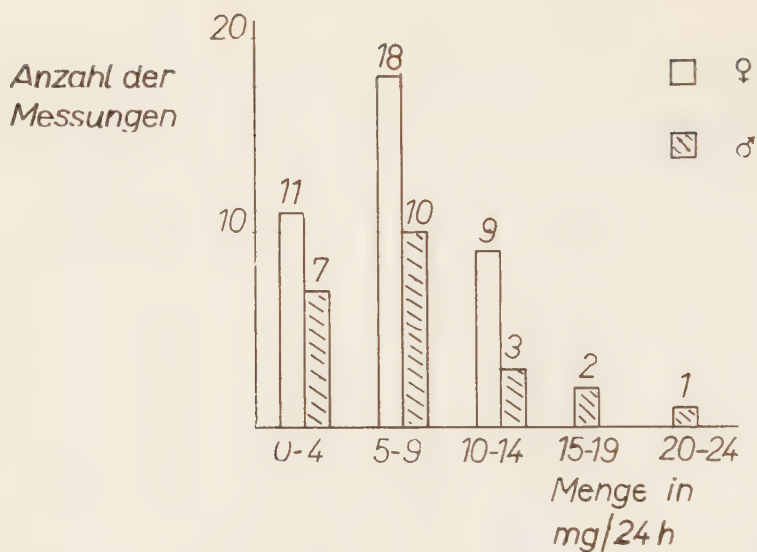


Abb. 15 17-Hydroxysteroid-Exkretion. 61 Messungen an 48 Patienten mit autonomem p.A. (31 ♀, 17 ♂).

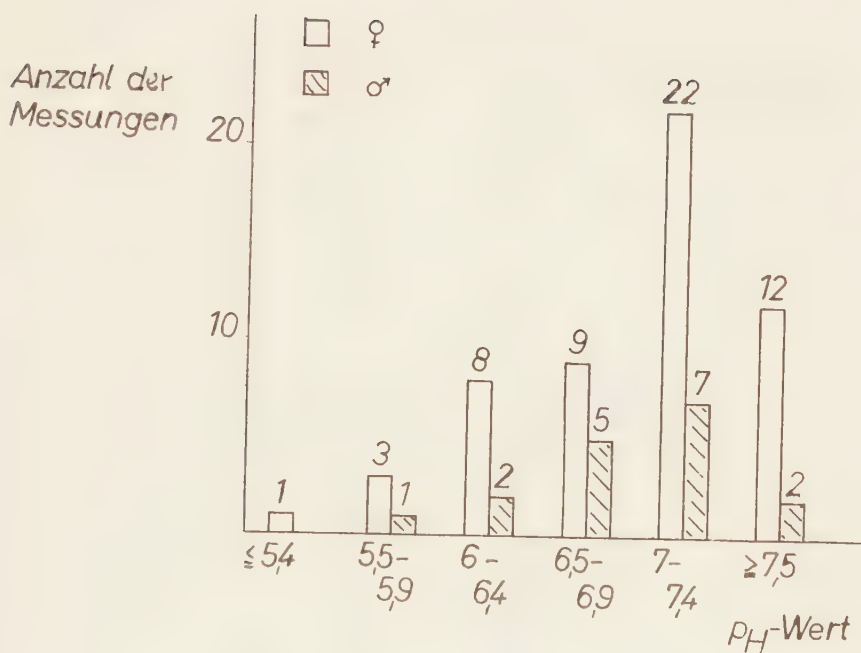


Abb.16 Urin-p_H-Werte von 72 Messungen an 67 Patienten mit autonomem p.A. (51 ♀, 16 ♂).

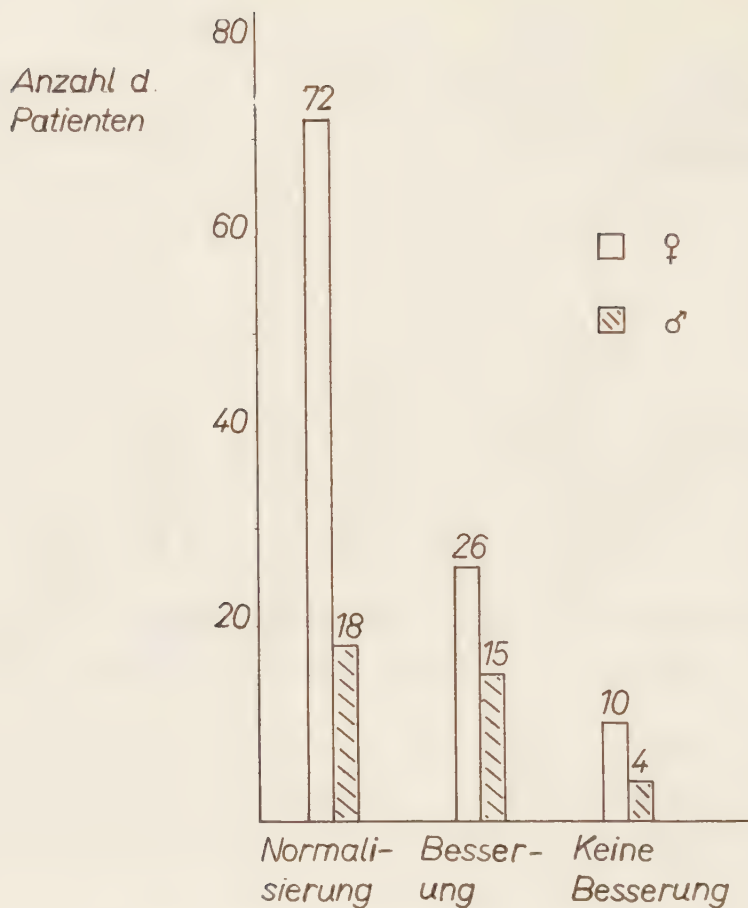


Abb.17 Postoperativer Blutdruck von 145 Patienten mit autonomem p.A. (108 ♀. 37 ♂).

Herrn Dr. med. Kh. R. Koczorek danke ich vielmals
für die Überlassung des Themas und für die zahlreichen
Anregungen und Hilfen, die er mir bei der Ausarbeitung
gegeben hat.

Lebenslauf

Am 3.2.1939 wurde ich als zweiter Sohn des Kaufmannes Fritz Seyfert und seiner Frau Gretl Seyfert, geborene Dinkelaker, in München geboren. Den größten Teil der Kriegszeit verbrachte ich in der Nähe von Bayrischzell. 1945 kehrten wir nach München zurück und ich wurde in der Volksschule Gräfelfing eingeschult. Vier Jahre später kam ich in das Realgymnasium Gräfelfing, von dem ich in der 4. Klasse in die Oberrealschule nach München-Pasing überwechselte. Dort habe ich 1958 die Reifeprüfung abgelegt. Von Frühjahr 1959 bis Herbst 1960 leistete ich meine Wehrpflicht ab. Im Herbst 1960 begann ich in München Medizin zu studieren, legte 1961 das Vorphysikum ab, 1963 das Physikum und 1966 das Staatsexamen. Seit Januar 1967 arbeite ich als Medizinalassistent in der I. Medizinischen Universitätsklinik in München.

